



TC
MALTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

BAKTERİYEMİDE BİYOMARKIRLARIN TANISAL DEĞERİ

Dr. Zeliha Belaş
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Aynur Eren Topkaya

İSTANBUL -2013

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesinde aldığımı beyan ederim.

Dr. Zeliha Belaş

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini sabır ve hoşgörü ile benimle paylaşan, hayatım boyunca saygı ile anacağım değerli hocam, tez danışmanım sayın Doç. Dr. Aynur Eren Topkaya'ya teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimde büyük katkısı olan sayın Yrd. Doç. Dr Ahmet Balıkçı'ya teşekkür ederim.

Birlikte sevgi ve dostluk ortamında çalıştığım sevgili teknisyen arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugüne gelmemde büyük pay sahibi aileme sonsuz teşekkürler.

Dr. Zeliha Belaş

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	iii
II. İÇİNDEKİLER.....	iv-v
III. KISALTMALAR.....	vi
IV. ŞEKİL, TABLO, GRAFİK LİSTESİ.....	vii-viii
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Bakteriyemi ve sepsisemi.....	4
2.1.1. Bakteriyemi ile ilgili tanımlamalar.....	4
a)Bakteriyemik epizod.....	4
b)Polimikrobiyal bakteriyemi.....	4
c)Gerçek bakteriyemi.....	5
d)Kontaminasyon.....	5
2.1.2. Sepsis ile ilgili tanımlamalar.....	6
a)Sistemik inflamatuvar cevap sendromu.....	6
b)Sepsis.....	6
c)Ağır sepsis.....	6
d)Septik şok.....	6
e)Refrakter sepsis şok.....	6
f)Çoğul organ yetmezliği sendromu.....	6
2.1.3. Etkenler.....	6
2.1.4. Mikrobiyal komponentler.....	7
2.2. Prokalsitonin.....	8
2.3. C- reaktif protein.....	13
2.4. Beyaz küre hücreler.....	16
2.4.1. Monosit ve makrofajlar.....	17
2.4.2. Granülositler.....	18
a) Nötrofiller.....	18
b) Eozinofiller.....	18

c)Bazofil ve mast hücreleri.....	19
2.4.3. Lenfositler.....	19
2.5. Sitokinler	21
2.5.1. TNF alfa.....	23
2.5.2. IL-1.....	24
2.5.3. IL-6.....	24
2.5.4. IL-8.....	26
2.5.5. IL-10.....	26
3. MATERYAL VE METOD.....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	32
6. KAYNAKLAR.....	35

Etik Kurul Onayı

III. KISALTMALAR

SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

PCT: Prokalsitonin

CRP: C-reaktif protein

MODS: Çokul organ yetmezlik sendromu

IL-1: İnterlökin 1

IL-6: İnterlökin 6

IL-8: İnterlökin 8

IL-10: İnterlökin 10

IFN-alfa: İnterferon alfa

WBC: Lökosit sayısı

MRSA: Metisiline Dirençli *Staphylococcus Aureus*

MRKNS: Metisiline Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok

MSKNS: Metisiline Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok

PPD: Pozitif Prediktif Değer

NPD: Negatif Prediktif Değer

IV. ŞEKİL, TABLO, GRAFİK LİSTESİ

i. Őekillerin listesi

Şekil 1: Prokalsitonini oluşturan yapılar

Şekil 2: Kalsitonin prekürsörlerinin Şematik görüntüsü

Şekil 3: Prokalsitonin molekülünün yapısı

Şekil 4: Kalsiyum varlığında C-reaktif proteinin fosfokolin ile oluşturduğu kompleks

Şekil 5: Hematopoiez

Şekil 6: Nötrofillerde toksik granülasyon

Şekil 7: Nötrofillerde döhle cisimcikleri

Şekil 8: Sepsiste hiperdinamik ve hipodinamik faz ilişkisi

Şekil 9: İntelökin 6 konsantrasyonlarında makrofajların fagosit özellikleri

ii. Tabloların listesi

Tablo 1: Konak faktörü ve etkenler arasındaki ilişki

Tablo 2: Farklı klinik tablolarda beklenen prokalsitonin değerleri

Tablo 3: Sepsiste sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif prediktif değer

Tablo 4: Değişik klinik tablolarda C-reaktif proteinin sensitivite ve spesifitesi

Tablo 5: Kliniklere göre örnek sayısı

Tablo 6: Kliniklere göre üreme sayıları (Şişe sayısı)

Tablo 7: Kliniklere göre üreme sayıları (hasta sayısı)

Tablo 8: Kontaminant ve etken olarak değerlendirilen hastaların kliniklere göre dağılımı

Tablo 9: Etken mikroorganizmaların dağılımı

Tablo 10: Kontaminant mikroorganizmaların dağılımı

Tablo 11: Prokalsitoninin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri

Tablo 12: C-raektif proteinin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri

Tablo 13: lökosit sayısının sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri

iii. Grafik listesi

Grafik 1: Prokalsitoninin sepsis, septik şok ve SIRS ile ilişkisi

Grafik 2: Prokalsitonin, C-reaktif protein, interlökin 6 ve laktatın sepsis tanısında spesifite ve sensitiviteilerinin karşılaştırılması

Grafik 3: C-reaktif protein ve diğer akut faz reaktanları

Grafik 4: İnflamasyonu takiben parametrelerin yükselişi

ÖZET

Kan dolaşımı enfeksiyonları yüksek mortalite ve morbiditeye sahip ciddi enfeksiyonlardır. Kan kültürleri değerlendirilirken etken - kontaminant ayrımının yapılması önemlidir. Bu konuda sistemik markırlar bize yol gösterebilir. Çalışmamız kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalarda laboratuvar testlerinin bu enfeksiyonların tanısını desteklemedeki değerleri araştırmak amacıyla planlanmıştır. Çalışmamızda Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yoğun bakım ünitesi, iç hastalıkları ve cerrahi servislerinde yatan üremesi olan 50 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmamızda üreme oranı %14.79, kontaminasyon oranı %7.69 olarak bulunmuştur. Hastalardan 24'ünün üremesi etken, 26'sının üremesi kontaminant olarak değerlendirilmiştir. Etken olarak en sık *E.coli* üretilmiştir. Kontaminant olarak ise en sık metisiline dirençli koagülaz negatif stafilkoklar üretilmiştir. Çalışmamızda prokalsitoninin (PCT) 2 ng/ml ve üzeri eşik değerleri için gerçek bakteriyemi tanısı koydurmadaki duyarlılığı %87.5, özgüllüğü %50 olarak bulunmuştur. C-reaktif proteinin (CRP)'nin 10 mg/dl ve üzeri eşik değerlerinin gerçek bakteriyemili hastalarda tanı koydurmada duyarlılığı %4,17, özgüllüğü %96,15 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda lökositoz ve lökopeninin gerçek bakteriyemi tanısı koydurmadaki duyarlılığı %50, özgüllüğü %26,92 olarak saptanmıştır. Kan kültürü pozitifliği saptanan hastalarda PCT yüksekliği CRP ve lökosit sayılarına göre daha anlamlı gözükmektedir.

SUMMARY

Bloodstream infections are serious infections with high mortality and morbidity. The separation of contaminants was important to evaluate blood cultures. Systemic biomarkers guide us for this situations. In this study, supporting to diagnosis values of laboratory tests for patients with bloodstream infection were investigated. In our study, the total of 50 patients with blood culture infections were evaluated in Maltepe University Medical Faculty Hospital hospitalized in intensive care, internal medicine and surgery units. Growth and contamination rate was found to be 14.79% and 7.69%. The blood cultures 24 (%48) of them were evaluated as pathogens, while 26 (%52) were identified as contaminants. The most common growth pathogen was *E.coli*. The most common growth contaminant was coagulase negative staphylococcus.

In our study, the actual diagnosis of bacteremia, sensitivity and specificity of procalcitonin (PCT) 87.5% and 50%, sensitivity and specificity of CRP were 4.17%, and 96,15. Leukocytosis, leukopenia sensitivity and specificity of 50% and 26.92%. Blood culture positive patients with high PCT appears to be more significant than CRP and leukocytes count .

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kan dolaşımı enfeksiyonları antimikrobiyal ve destekleyici tedavilere rağmen morbidite ve mortalitenin majör nedenleri olmaya devam etmektedir. Kan dolaşımı enfeksiyonlarında etkenlerin mümkün olduğu kadar kısa sürede saptanarak antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması, tedavinin doğru yönlendirilmesi ve mortalitenin azaltılmasında büyük önem arz etmektedir (1).

Mikroorganizmaların çeşitliliği ve direnç oranlarındaki artış tedavide sorunlar yaratmakta ve bu enfeksiyonlar yüksek mortaliteyle seyredabilmektedir (2, 3, 4). Bu nedenle uygun antibiyotik seçimi önemlidir (5).

Toplumda ileri yaş grubunun artması, kronik hastalığı olanların yaşam sürelerinin uzaması, immünoşüpresif ilaçların yaygın kullanılması, tanı veya tedavi amacıyla invaziv girişimlerdeki artış sepsis görülme sıklığını arttıran faktörlerdendir. Yatak kapasitesi fazla olan, yoğun bakım birimleri bulunan ve invazif işlemlerin sık yapıldığı hastanelerde nazokomiyal sepsis daha fazla görülmektedir (6).

Dolaşım sistemi enfeksiyonlarının yorumlanması ve tedavisinde bazen güçlüklerle karşılaşmaktadır. Deri florasında bulunan mikroorganizmaların kan kültürlerini kontamine etmelerini önlemek için kan alımı sırasında aseptik kurallara uyulmalıdır. Yalancı pozitif kan kültürleri yorumlamada hatalara yol açmakta, uygunsuz antibiyotik kullanımına, ilave laboratuvar testlerine, hastanede kalış süresinin uzamasına ve maliyet artışına sebep olmaktadır.

Etken mikroorganizmanın üremesini hızlandırmak ve bunu izlemeyi kolaylaştırmak için geliştirilmiş olan otomatize sistemler ile kontaminasyon oranının da arttığı görülmektedir. BACTEC ve BACT/ALERT gibi tam otomatize sistemler ülkemizde en çok tercih edilen ve güvenilir bir şekilde kullanılan otomatize yöntemlerdir. Bu sistemlerde üremenin saptanma süresi kısalmış olmakla birlikte, yöntemlerin hassasiyeti nedeniyle cilt antisepsisinin ve şişe kapağı dezenfeksiyonunun uygun yapılmadığı durumlarda ve kan kültür şişelerinin zengin besiyeri içeriği nedeniyle, kontaminasyon oranlarında artış görülmektedir (1).

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 01/06/2012 ile 20/02/2013 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesi, dahiliye ve cerrahi servisinde yatan klinik olarak sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) bulguları olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada kan kültüründe birden fazla sayıda şişede üreme saptanan ve klinik olarak anlamlı kabul edilen üremesi olan hastaların, kan kültürü ile eş zamanlı gönderilen kanlarında prokalsitonin (PCT), C-reaktif protein (CRP) ve hemogram testleri çalışılmıştır. Kültür baz alınarak CRP, PCT ve lökosit sayısının belli eşik değerlerinin duyarlılık ve seçicilikleri hesaplanarak bu parametrelerin tanıyı desteklemedeki değerleri araştırılmak istenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bakteriyemi ve Septisemi

Bakteriyemi canlı bakterilerin dolaşım sistemde dolaşmaları anlamında kullanılan bir terimdir. Bakteriyemi tanısı kan kültürü pozitifliği ile konur. Belirti ve semptomlar mevcut olabilir, fakat her zaman aynı değildir. Bazen subklinik seyredebilir. Septisemi (sepsis) ateş, titreme, kırıklık, taşikardi, hiperventilasyon ve toksisite veya halsizlik ile karakterize bir klinik sendromdur. Dolaşımdaki bakterilerin fagositler tarafından yok edilme kapasitesini aşan bir oranda üremesi septisemi olarak tanımlanır. Semptomlar mikrobiyal toksinler ve/veya inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler nedeniyle oluşur (7). Günümüzde, sepsiste sitokinlerin immünoestimülasyonunun yanı sıra bir takım immünosüpresif olayların rolü olduğu bilinmektedir.

2.1.1. Bakteriyemi ile ilgili tanımlamalar

a) Bakteriyemik epizod

Aynı hastadan alınan bir ya da daha fazla kan kültürünün en az birinden mikroorganizmanın izolasyonu bakteriyemik epizod olarak tanımlanır. Bir önceki pozitif olan kan kültüründen 48 saat sonra elde edilen yeni pozitif kan kültürü yeni bakteriyemik epizod olarak değerlendirilir (8).

b)Polimikrobiyal bakteriyemi

Bir bakteriyemik epizotta birden fazla mikroorganizmanın kan kültüründe saptanması polimikrobiyal bakteriyemi olarak değerlendirilir.

c)Gerçek bakteriyemi

Hastadan alınan kan kültüründeki üreme klinik olarak da anlamlı ise bu gerçek bakteriyemi olarak tanımlanır. Gerçek bakteriyemi saptanan hastalarda genellikle 8 saatten daha uzun süreli ateş, lökositoz gibi enfeksiyon lehine bulgular saptanır ve olası kaynağın özelliğini taşır (8).

d)Kontaminasyon

Eğer hastanın alınan kan kültürü örneğinde saptanan mikroorganizma ile hastanın kliniği uyumlu değilse ya da alınan çok sayıda kan kültürü örneklerinden sadece birinde üreme varsa bu kontaminasyon olarak değerlendirilebilir. Yalancı pozitif kan kültürleri gereksiz antibiyotik tedavisine, hastanede kalış süresinin uzamasına, yapılan laboratuvar tetkiklerinin artmasına neden olmaktadır (9). Ancak her zaman alınan kan kültürünün klinik olarak önemli olup olmadığının değerlendirmek kolay değildir(10). Uygun koşullarda kan kültürü alındığı halde kontaminasyon oluşabilir. Bu nedenle saptanan pozitif kan kültürünün kontaminasyon açısından değerlendirilirken anamnez, fizik muayene, vücut ısısı, lökosit sayısı ve inflamasyon markırlarının değerlendirilmesi gereklidir. Kontaminasyon oranları kliniklere göre değişebilmektedir.

Bakteriyeminin ortaya çıkmasında yaş, altta yatan hastalık, tıbbi girişimler önemlidir. Prematüre infantlar bakteriyemi açısından risklidir. Ayrıca hastada malign hastalık varlığı, diabetes mellitus, diyaliz gerektiren böbrek hastalığı, hepatik yetmezlik, immün yetmezlik sendromları, ciddi yanık ve dekübit ülserleri gibi normal deri bariyerinin bozulduğu durumlar bakteriyemi için hazırlayıcı faktörleridir. Bakteriyemi için risk oluşturan işlemler intravasküler katater yerleştirilmesi, özellikle barsak ve genitoüriner sistem cerrahisi ve endoskopik girişimleridir (11).

Mikroorganizmaların kan dolaşımından yok edilmesinde birçok mekanizma rol oynamaktadır. Sağlıklı konakta, bakterilerin ani bir akını çoğunlukla 30–45 dakika içinde kandan temizlenir. Karaciğer ve dalak bakterilerin temizlenmesinde primer rol oynarlar; intravasküler nötrofillerin ise çok küçük bir rolü vardır. Kapsüllü

bakterilerin elimine edilmesi daha zordur fakat spesifik antikorlar (opsoninler) temizlemeyi artırır (12). Bağışıklığı baskılanmış hastalar yüksek risk altındadır. Çünkü dolaşımdaki bakteriler saatler boyunca dolaşımdan temizlenemeyebilirler (13).

2.1.2. Sepsis ile ilgili tanımlamalar

a) Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu (SIRS): Enfeksiyon ve enfeksiyon dışı (pankreatit, yanık, multiple travma ve doku yaralanmaları, iskemi, hemorajik şok ve immünolojik nedenli doku hasarlar...) nedenlere bağlı gelişen ağır klinik durumlara vücudun oluşturduğu inflamatuvar bir yanıttır. SIRS tanısı için aşağıdaki kriterlerin en az ikisinin bulunması gerekir:

1. Vücut ısısı(oral) : $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$
2. Kalp hızı : $>90/\text{dk}$
3. Solunum sayısı : $>20/\text{dk}$ veya PaCO_2 : $<32\text{mmHg}$
4. Lökosit sayısı : $>12000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$, periferik yaymada çomak: $>\%10$

b) Sepsis: SIRS ile birlikte ispatlanmış enfeksiyonun bulunmasıdır.

c) Ağır Sepsis: Sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon (laktik asidoz, oligüri, mental durumda akut değişiklikler, hipoksi) veya hipotansiyon (Sistolik kan basıncı: $<90\text{mmHg}$ veya bilinen sistolik kan basıncının 40mmHg 'dan fazla düşmesi) bulunmasıdır.

d) Septik şok: Sepsiste, yeterli sıvı tedavisine rağmen, hipotansiyon ile birlikte perfüzyon bozukluğu belirtilerinin devam etmesidir.

e) Refrakter Septik şok: Bir saatten uzun süren, sıvı replasmanına cevap vermeyen ve vazopressör tedavi (dopamin) gerektiren septik şoktur.

f) Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu (MODS): Bakteremi sonucu gelişen en az üç veya daha fazla organda görülen yetmezlik durumudur (14). Sepsiste ortaya çıkan klinik bulgular mikroorganizmaların toksin ve diğer komponentlerine bağışıklık sisteminin verdiği inflamatuvar yanıtla ilgili olarak oluşur.

2.1.3. Etkenler

Sepsise yol açan etken enfeksiyonun edinildiği kaynağa göre değişiklikler gösterir. Toplumdan edinilmiş sepsiste sık karşılaşılan etkenler streptokoklar,

Staphylococcus aureus ve *E.coli* iken hastaneden edinilmiş sepsiste karşılaşılan etkenler sıklıkla *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *E.coli*, *S.aureus* ve enterokoklardır. Ülkemizde toplum kökenli sepsislerde salmonelloz ve bruselloz da mutlaka düşünülmelidir. Toplumdan gelen ve sepsise yol açmış bir üriner sistem enfeksiyonunda en sık rastlanan etken *E.coli* ve toplumdan edinilmiş bir pnömonide etken sıklıkla *S.pneumoniae*'dir. Toplum kökenli sepsislerde en sık karşılaşılan enfeksiyon odakları üriner sistem, solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve endokarddır. Konak faktörü ile etken mikroorganizma arasında sıkı ilişki bulunmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1: Konak faktörü ve etkenler arasındaki ilişki

Konak etmeni	Sık rastlanan bakteriler
Splenektomi	<i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>N.meningitidis</i>
Siroz	Gram negatif enterik basiller, kapsüllü bakteriler, <i>Vibrio spp.</i> , <i>Yersinia spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i>
Alkolizm	<i>Klebsiella spp.</i> , <i>S.pneumoniae</i>
DM	<i>P.aureginosa</i> , <i>Mucor spp</i>
İntravasküler kateterler	<i>S.aureus</i> , <i>S.epidermidis</i>
Steroid kullanımı	<i>M.tuberculosis</i> , Mantarlar, HSV
Hipogamaglobülinemi	<i>S.pneumoniae</i> , <i>E.coli</i>
Nötropeni(<500/mm ³)	Gram negatif enterik basiller, <i>P.aureginosa</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Candida spp.</i> , <i>Aspergillus spp</i>
T hücre bozukluğu	<i>Listeria spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Mycobacteria spp.</i> , Herpes virus ailesi

2.1.4. Mikrobiyal komponentler

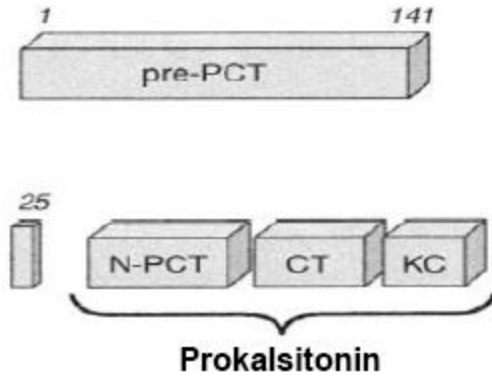
Özellikle Enterobacteriaceae ailesinde yüksek miktarlarda bulunan lipid A, immun sistemin kuvvetli uyarandır. Lipid A lipopolisakkarid bağlayıcı bir protein (LBP) ile birleştikten sonra monosit ve makrofajlara CD14 reseptörü aracılığıyla bağlanır. Lipid A ile monosit ve makrofajların ilişkisinden sonra dakikalar içerisinde sitokinler ve diğer immün düzenleyiciler IL-1, diğer IL'ler TNF- α , IFN-gama ve birkaç koloni sitümölan faktör açığa çıkar. Bunlar içinde en güçlüsü TNF- α 'dır. Doku hasarına ise tüm bu sitokinlerin neden olduğu nitrik oksit yol açar.

Gram pozitif bakterilere bağlı ortaya çıkan sepsis klinik olarak gram-negatif bakteri sepsislerine benzer. Gram-pozitif bakterilerin duvar yapısında bulunan peptidoglikan, teikoik asit ve diğer yüzey proteinleri konağın bağışıklık sistemi üzerinde değişik etkilere sahiptir. Peptidoglikan ve teikoik asit alternatif kompleman yolunu etkinleştirir ve monositlerden IL-1 salınımını uyararak inflamatuvar yanıtı başlatır (16).

Bakteriyemi ve SIRS'in erken ve doğru teşhisi mortaliteyi ve organ yetmezliğini azaltmak ve efektif tedavi için gereklidir. Bakteriyemi ve SIRS ta erken saptanması için CRP, prokalsitonin gibi pek çok parametre kullanılır.

2.2. Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT), 116 amino asitten oluşan, moleküler ağırlığı 13 kDa olan bir proteindir. PCT, 11p15.4 kromozomunda lokalize Calc-I geni tarafından kodlanır. Calc-I geninin transkripsiyonu sonrası 141 amino asitlik öncül protein olan preprokalsitonin sentezlenir (16,17). Preprokalsitonin 16 kDa ağırlığında olup PCT'nin N-terminal bölgesi (N-ProCT), kalsitonin, PCT'nin C-terminal bölgesi (katakalsin) ve bir sinyal dizisi içerir (şekil-1) (18).

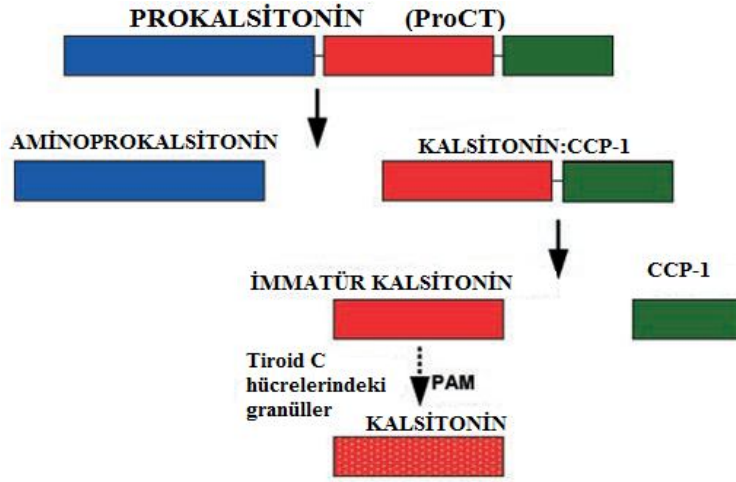


şekil 1: Prokalsitonini oluşturan yapılar (18)

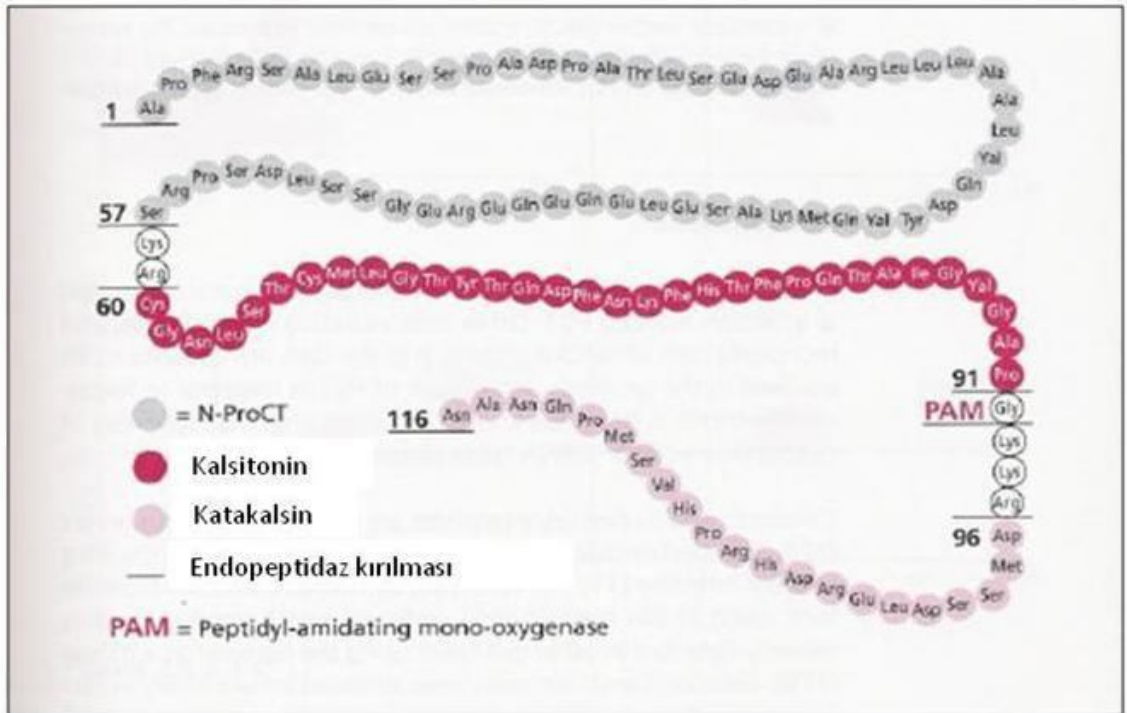
Pre-PCT=Preprokalsitonin, N-PCT=N terminal bölge, CT=Kalsitonin, KC=Katakalsin

Sinyal dizisi proteinin endoplazmik retikuluma alınmasına aracılık eder ve endoplazmik retikuluma alındıktan sonra degrade olur. Geriye kalan protein PCT dir (şekil 4). PCT enzimatik reaksiyon ile serbest aminoprokalsitonin (N-PCT) ve

kalsitonin-karboksipeptit-1 (CT: CCP-1) kompleksine dönüşür. Daha sonra serbest CCP-I ve immatür CT molekülü oluşur. Bu molekül büyük oranda tiroid C hücrelerindeki peptidil-glisin amid-monooksijenaz enzimi vasıtasıyla proteolize edilerek matur kalsitonin hormonuna dönüşür (Şekil 2) (17).



Şekil 2: Kalsitonin prekürsörlerinin şematik görüntüsü (17)



Şekil 3: Prokalsitonin molekülünün yapısı (19)

Normal şartlarda tüm PCT parçalanır ve kan dolaşımına katılmaz. Endotoksin ve sitokinlerin etkisi altında son proteolitik basamak inhibe olur. PCT ve fragmanları (katakalsin ve N-ProCT) dolaşıma salınır. PCT şiddetli sistemik inflamasyon durumlarında ayrıca akciğer, karaciğer, bağırsaklar ve pankreasta bulunan nöroendokrin hücrelerden salınır (18).

Sağlıklı bireylerde PCT'nin plazma konsantrasyonları pikogram kadar düşük düzeylerde ve mevcut PCT ölçüm yöntemlerinin belirleyebileceği düzeylerin altındadır (<0.1 ng/ml) (18,19).

Şiddetli sistemik inflamasyon durumlarında plazma kalsitonini anlamlı derecede değişmezken, PCT plazma konsantrasyonları yükselir. Prokalsitonin üretimi bakteriyel endotoksinler, ekzotoksinler ve bazı sitokinler (özellikle TNF, IL-1, IL-2 ve IL-6) tarafından uyarılabilmektedir. Uyarımdan 2-4 saat sonra plazmada PCT saptanabilir ve hızla yükselerek 6-8 saat sonra plato değerine ulaşır. PCT konsantrasyonu 24-48 saat yüksek olarak kalır ve iki gün sonra bazal seviyesine tekrar iner. PCT' in vivo koşullarda çok stabil bir protein olup, yarılanma süresi 25-30 saat kadardır (18, 20). Prokalsitoninin yarı ömrü hemodiyalizle de uzamaz. PCT'nin 0.5 ng/ml'nin üstündeki tüm değerleri patolojik kabul edilmektedir. Plazma PCT konsantrasyonu 0.5-2 ng/ml arası ise hafif yükselmiş, 10 ng/ml'yi aşan değerler yüksek, 1000'e kadar ulaşan değerler ise çok yüksek olarak değerlendirilir. Bu kadar yüksek PCT değerleri sadece ciddi akut bakteriyel enfeksiyonlarda, bazen de çoğul organ yetmezlik sendromu (MODS) ve sepsisin hiperinflamatuvar evresinde görülür (18). Sepsis için sınır değer 2 ng/ml, septik şok için ise 11,6 ng/ml olarak belirlenmiştir. Ayrıca şok tablosunda olduğu kesinleşmiş hastalarda prokalsitonin >5 ng /ml ise etiolojisinin enfeksiyon olduğunu düşünmek gerekir.

Tablo-2: Farklı klinik tablolarda beklenen PCT değerleri (19)

Klinik durum	PCTdüzeyi (ng/ml)
Normal kişiler	<0.5
Kronik inflamatuvar süreçler ve Otoimmün hastalıklar	<0.5
Viral enfeksiyonlar	<0.5
Hafif ve orta şiddette bakteriyel lokal enfeksiyonlar	<0.5

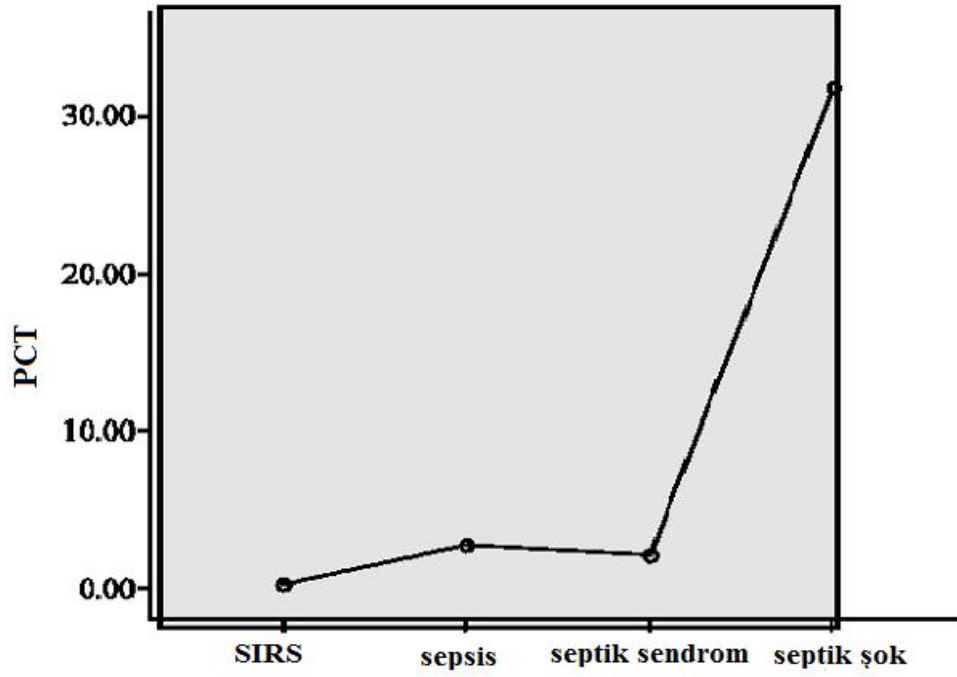
Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu Çoklu travma Yanıklar	0.5-2
Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar Sepsis Çoklu organ yetmezlik sendromu	>2 (sıklıkla 10-100)

Yapılan deneysel çalışmalarda bakteriyel endotoksinin intravenöz enjeksiyonu ile TNF- α , IL-6 ve sonrasında da PCT artışı olduğu gösterilmiştir(18). Uyarının ardından PCT konsantrasyonları 2-4'üncü saatlerde yükselmeye başlamakta, yaklaşık 6-8'inci saatlerde en yüksek değerlere ulaşmaktadır. Erken dönemde CRP değerlerinde herhangi bir değişme izlenmemektedir. CRP PCT den daha geç ve yavaş olarak artmakta ve daha uzun süre yüksek düzeylerde kalmaktadır (18). PCT ciddi bakteriyel enfeksiyonu nonenfektif inflamasyondan ayırmada CRP'den daha spesifik ve daha sensitif bir parametredir (22).

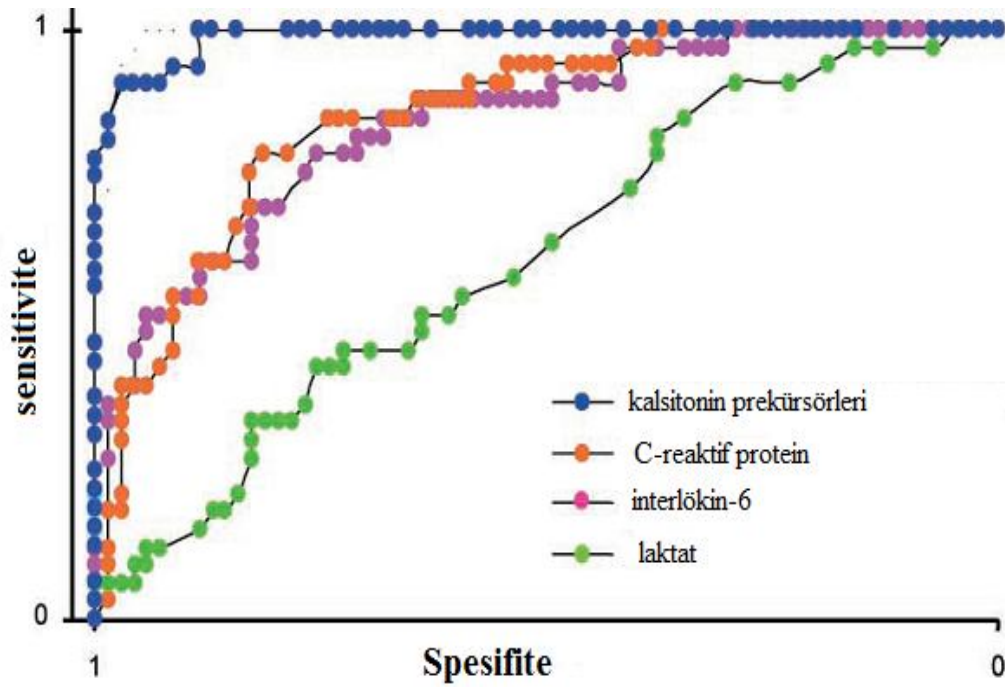
Sepsis tanısında PCT duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %85 ve %91'dir (Tablo 3). PCT SIRS ve sepsis ayırımını yaptırmada IL-2, IL-6, IL-8 ve TNF α 'dan daha değerlidir (21).

Tablo-3: Sepsiste sensitivite, spesifisite, negatif ve pozitif prediktif değer (22)

Parametre	CRP	TNF- α	IL-2	IL-6	IL-8	PCT
Sensitivite (%)	58	55	63	51	68	85
Spesifite (%)	58	66	55	53	57	91
Negatif prediktif değer (%)	68	65	65	56	69	95
Positif prediktif değer (%)	53	54	50	42	53	89



Grafik 1: PCT'nin sepsis, septik şok ve SIRS ile ilişkisi (21)



Grafik 2: PCT, CRP, IL-6 ve laktatın sepsis tanısında spesifite ve sensitiviteilerinin karşılaştırılması (18)

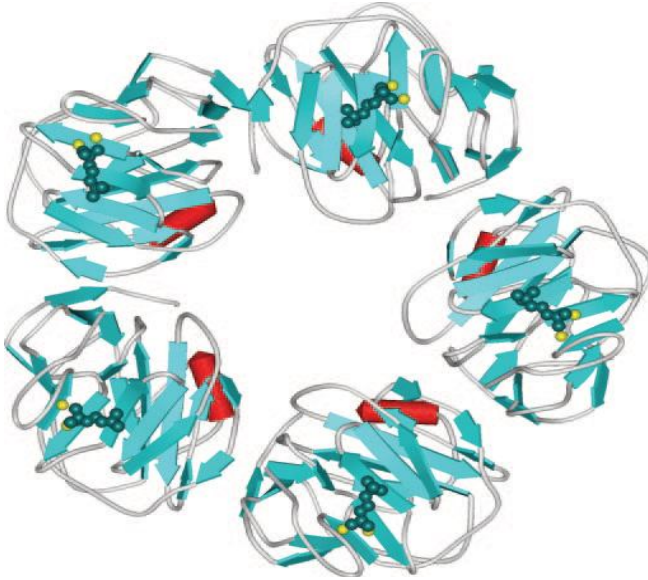
PCT konsantrasyonu ile sepsisin ciddiyeti ve sepsis mortalitesi arasında da ilişki saptanmıştır (23,25). PCT bakteriyel etiyojili septik şok hastalarında erken tanıl ve prognostik faktör olarak kullanılır (23).

PCT yüksekliğinin sepsis, septik şok ve SIRS ile ilişkisi vardır (grafik 1) (20).

Sepsisli hastada PCT düzeyleri takibi tedaviye yanıtta kullanılan bir parametredir. Prokalsitoninin atılım yolu kesin saptanamamıştır. Diğer plazma proteinlerine benzer şekilde proteolizle parçalanması olasıdır. PCT atılımında böbreklerin çok az rol oynadığı bilinmektedir (18).

2.3. C-reaktif protein

İnsan C-reaktif proteini (CRP) birbirine nonkovalent bağla bağlı beş subünitten oluşan pentraksin ailesine üye bir β globulindir. Her bir subünit 206 aminoasit rezidüsünden oluşmuş olup molekül ağırlığı 23,017 kilodaltondur (26). Pentraksin ailesi siklik pentramerlerden oluşur. (Şekil 4) (27). İnsan CRP geni kromozom 1 üzerinde lokalizedir (26).



Şekil 4: Kalsiyum varlığında CRP'nin fosfokolin ile oluşturduğu kompleks (sarı:kalsiyum, yeşil: fosfokolin) (27)

İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumlarında *S. Pneumoniae* 'nın tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve buna C-reaktif protein adını vermişlerdir (28).

CRP kalsiyum varlığında mantar, parazit ve bakterilerin polisakkarit ve peptido-polisakkarit yapılarına ve hasarlı hücrelere spesifik olarak bağlanabilme özelliğine sahiptir (28). Kalsiyum-fosfokolin-CRP kompleksi C1q tarafından tanınır, C3 konvertaz oluşur, böylece klasik kompleman yol aktive olur (27). Ayrıca CRP kompleman kompleksleri ile birlikte mikroorganizmanın miktarına bağlı sentezlenen tek akut faz reaktanıdır. İn vitro CRP uyarımı nötrofillerde hücresel bağımlı sitotoksikite aktivasyonu, NK aktivitesini artırma, trombosit degranülasyonunu artırma etkisi vardır. Ayrıca küçük nükleer riboproteinlere bağlanma özelliği olduğu için nekrotik dokunun ortadan kaldırılmasında da rolü düşünülür (28). CRP'nin ateroskleroz etiyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. CRP damar endotelinde fosfokoline bağlanarak adezyon moleküllerinin sentezini artışına, makrofajlar tarafından LDL alımının artışına, plazminojen aktivatör sentezi artışına ve nitrik oksit sentetaz enzim inhibisyonu yaparak ateroskleroz mekanizmasında rol oynar (27).

CRP bakteriyel enfeksiyonlarda, sistemik fungal enfeksiyonlarda hasta immünsüprese olsa da yükselir (28). Ancak çoğu akut viral enfeksiyonlarda yükselmez (28). Buna rağmen kural olmamakla birlikte CRP adenovirus, rubeola, kabakulak, influenza, CMV ve Herpes simplex'e bağlı sistemik viral enfeksiyonlarda yükselir. Ayrıca malaria, pnömosistozis ve toxoplasmozis gibi bazı parazitik enfeksiyonlarda ve tüberküloz, lepra gibi kronik enfeksiyonlarda da yükselir (28).

CRP inflamasyona çok duyarlı bir parametre olmasına karşın, sentezlenmesi özgül olmayan uyaranlarla da indüklenebilmektedir. Bakteriyel inflamasyonu diğer inflamasyonlardan ayırmada yetersiz kalmaktadır (4). Çünkü enfeksiyon dışında cerrahi, travma, yanık, doku nekrozu, otoimmün hastalıklar, kanser, akut miyokard infarktüsü, kronik inflamatuvar hastalıklara bağlı olarak da düzeyi artar. Ayrıca aşırı egzersiz, sıcak çarpması, bazı psikiatrik hastalıklarda da ılımlı CRP yüksekliği olabilir (29).

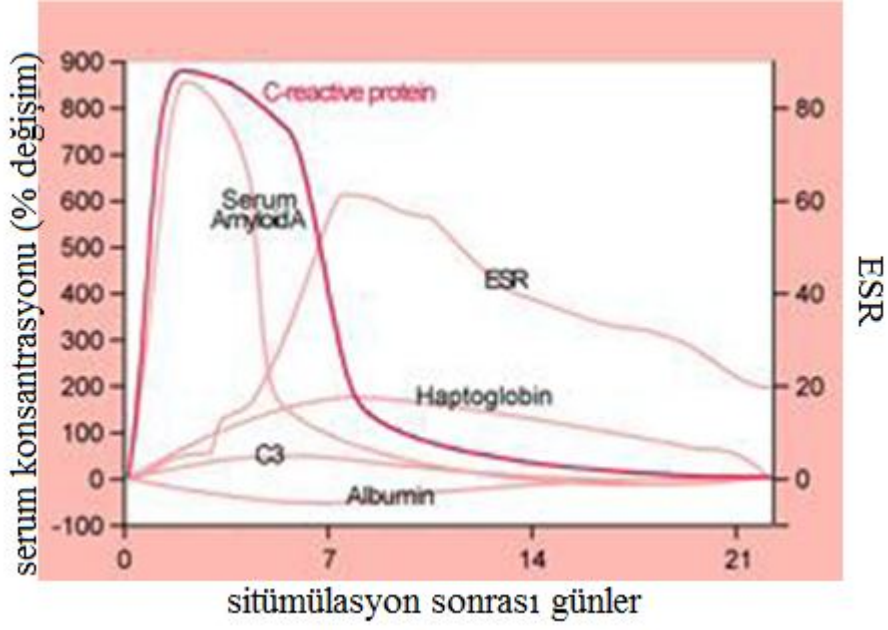
CRP sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda bulunur (<1mg/dl) ve diurnal ritim göstermez, açlık veya toklukla düzeyi değişmez. CRP yaşla birlikte bir miktar yükselmektedir. CRP düzeyi 10 mg/dl üzerine çıkınca patolojik kabul edilir. Hafif inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda CRP 10-40 mg/dl arasında, akut inflamasyon ve bakteriyel enfeksiyonlarda 40-200 mg/dl arasında, şiddetli bakteriyel enfeksiyon ve yanıklarda ise >200 mg/dl olarak ölçülmektedir.

CRP düzeyi 50 mg/dl olduğunda sepsis tanısında %98,5 duyarlılık, %75 özgüllüğe sahiptir (Tablo-4).

Tablo 4: Değişik klinik tablolarda CRP'nin sensitivite ve spesifitesi (45)

	CRP (mg/l)	Sensitivite	Spesifite
Aspirasyon pnömonisi	75	87	76
Enfektif pankreatit	225	68	70
Kardiyak cerrahi sonrası enfeksiyon	50	84	40
Sepsis	40	100	85.4
Sepsis	50	98.5	75
Sepsis	79	71.8	66.6
Sepsis	100	71	78
Septik şok	100	93	40

CRP pek çok akut faz reaktanı gibi predominant olarak karaciğerde sentezlenir. Bu yüzden karaciğer yetmezliği olanlarda beklenenden daha az yükselebilir. Renal fonksiyondan etkilenmez. IL-6 uyarımıyla sentezlenir. IL-6 ve CRP arasında korelasyon vardır. CRP sentezinde TNF- α ve IL-1 β da rol oynar (28). CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar. CRP akut faz proteinleri içinde en çabuk yükselir ve 48-72 saat sonra en yüksek değerine ulaşır (30). İnflamatuar uyarıyı izleyen sekiz saat içinde CRP hepatositler içinde gösterilir (30). Yarı ömrü 4-7 saat arasında değiştiğinden inflamasyon sonlandığında ancak 3-7 gün içerisinde normale döner. Hastalığın aktivitesinin gösterilmesinde, değişim hızı çok daha yavaş ve az olan diğer akut faz reaktanlarına göre CRP'nin üstünlüğü vardır (grafik 3). CRP diğer akut faz reaktanlarına özellikle de ESH'ya göre çok daha az faktörden etkilenmektedir.

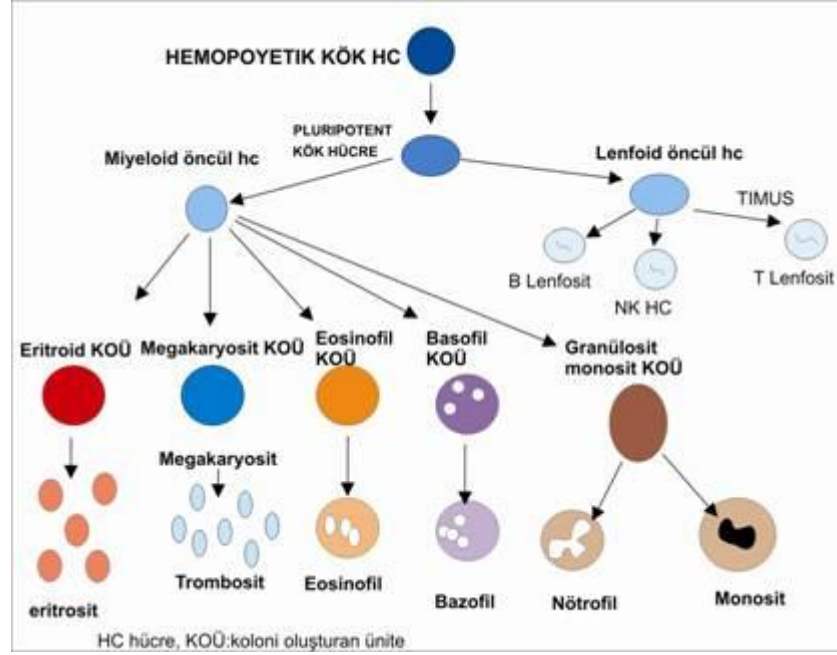


Grafik 3: CRP ve diğer akut faz reaktanları (27)

Oldukça stabil bir proteindir. Proteolize oldukça dirençlidirler.

2.4. Beyaz Küre Hücreleri

Embriyogenezin en erken evrelerinde, kan hücreleri vitellus kesesi mezoderminden gelişmektedir. Bir süre sonra karaciğer ve dalak geçici hematopoetik dokular olarak görev yapar. Kemik iliği ise ancak 7. aydan sonra hematopoezin gerçekleştiği primer doku olarak görülür ve tüm erişkin hayatı boyunca aynı şekilde devam eder. Kemik iliğinde kan hücrelerinin gelişimi pluripotent kök hücrelerinden (stem cells) başlar. Pluripotent kök hücrelerinden, belli bir serideki hücreleri oluşturmaya atanmış daha spesifik unipotent kök hücreler gelişir (43). Kemik iliğinde mikroçevrenin uygun olması ve hematopoezi stimüle eden koloni uyarıcı faktörler (colony stimulating factors; (CSF) G-CSF, M-CSF, GM-CSF gibi) kök hücrenin proliferasyon ve matürasyonunu sağlar (şekil 5).



Şekil 5: Hematopoeiz (<http://wwwhematolojika.com/content2.asp?m1=1&m2=8>)

Dolaşımdaki lökositler; granülositler (nötrofil, eozinofil ve bazofiller), lenfositler ve monositlerden oluşur. Ayrıca az sayıda parçalı çekirdekli hücrelerin genç şekilleri olan çomaklar da dolaşımda bulunur. Değişik hücrelerin oluşturduğu lökositler oluşturdukları kaynağa göre miyeloid veya lenfoid; işlevlerine göre fagositler veya immünositler, çekirdek morfolojilerine göre parçalı (polimorf nükleer) veya tek (mononükleer) çekirdekli sitoplazmik granüllerin olmasına göre granülositler şeklinde isimlendirilebilir.

2.4.1. Monosit ve makrofajlar

Kemik iliğinde olgunlaşan monositler kana geçerek yaklaşık 8 saat dolaşımda kalırlar. Kandaki lökositlerin %5-8 kadarını monositler oluşturur. Enflamasyon kemik iliğinde monosit yapımını hızlandırır. Monositler sonra bir dokuya yerleşerek makrofaj halini alırlar. Ameboid hareket yeteneğine sahiptirler. Dokulara geçmiş monositler tekrar kana geçemezler, doku makrofajlarının oluştururlar (karaciğer kuppfer hücreleri, akciğerin alveolar makrofajları, deride langerhans hücreleri, kemikte osteoklastlar gibi). Olgun makrofajların yaşam süreleri birkaç ay kadardır. Makrofaj ve monositler lizozomal granüllere ve bakterisidal maddelere sahiptirler. Fakat bu granüllerin çoğu enflamasyon nedeniyle olgun makrofajların ve monositlerin aktivasyonu sırasında oluşurlar. Bu

esnada fagositik aktiviteleri de artar. Monositler daha etkin olarak da makrofajlar bakteri, parazit ve fungusları, yabancı partikülleri fagosome ederler, tümör hücrelerini öldürürler (sitopatik etki). İmmün regülasyonda antijenik uyarıyı, antijen sunan hücre olarak T hücrelerine sunmak suretiyle immün cevabın oluşmasına katkıda bulunurlar. Aktive makrofajlar IL-1 ve IL-6 sentezleyip salmak suretiyle akut faz cevabının oluşmasına ve ateş yükselmesine de neden olur. IFN- γ , TNF ve GM-CSF gibi sitokinler, bu hücrelerde makrofaj aktive edici faktör olarak etki ederler (44).

2.4.2. Granüositler:

Kemik iliğinde miyelomonoblastik kök hücreden itibaren miyeloblast, promiyelosit, miyelosit, metamiyelosit evrelerinden geçerek gelişirler ve periferik kana geçerler. Nükleus, genç şekillerde band biçiminde olup hücre yaşalandıkça loblu görünüm alır. Metamiyelosit evresinden başlayarak granüositler spesifik granüllerine göre farklılaşmaktadırlar:

a) Nötrofiller

Güçlü fagositoz yetenekleri ile inflamasyonun en önemli hücrelerindedir. Nötrofiller kandaki lökositlerin % 50-65'ini, granüositlerin %90'ını oluştururlar. Dolaşımdaki yarılanma ömürleri 7 saat kadardır. Son hücre olduklarından bölünmez. Sitoplazmalarında 2 tip granül taşırlar. Azurofilik (nonspesifik) granüllerde fagositik aktivite için gerekli enzimler (asid fosfataz, katepsin B ve D, ribonükleaz ve lipaz gibi hidrolazlar, elastaz, kollajenaz, katepsin, lizozim gibi) bulunduğu gösterilmiştir. Nötrofilik (spesifik) granüllerinde laktoferrin, alkale fosfataz, kollajenaz, plasminojen aktivatör, fibrinojen, fibronektin, laminin ve lizozim bulunur. Mikrotubuluslardaki aktin ve intermediyer protein sayesinde hareketlidir. Yüzeylerinde Ig G Fc reseptörü, C3b reseptörü, kemotaktik reseptörler bulunur. Akut bakteriyel enfeksiyonlarda kanda belirgin olarak sayıları artar ve genç şekiller görülmeye başlanır (sola kayma) (43).

b) Eozinofiller

Dolaşımdaki lökositlerin %1-2 sinin oluştururlar. Bazı alerjik ve parazitik olaylarda sayıları artar. Regülasyonunda özellikle IL-5 görev alır. Sitoplazmalarında asidik boyalarla iyi boyanan çok sayıda granüller taşırlar. Bu granüller major bazik protein ve eozinofilik katyonik protein içerir. Bu toksik

maddeler ve bol miktarda üretebildikleri oksijen metabolitleri ile parazitin membranını zedelerler. Eozinofillerin C3b reseptörleri önemlidir. Helmintlerin çoğu alternatif kompleman yolunu aktifler ve yüzeyleri C3b ile kaplanınca eozinofillerin tutunmasını ve toksik ürünleri helminte aktarmasını sağlarlar. Eozinofil yüzeyinde IgG2, E, A için reseptörler de bulunur. Fagositoz yetenekleri sınırlıdır. Yaşam süreleri belli değildir (43).

c) Bazofiller ve Mast Hücreleri

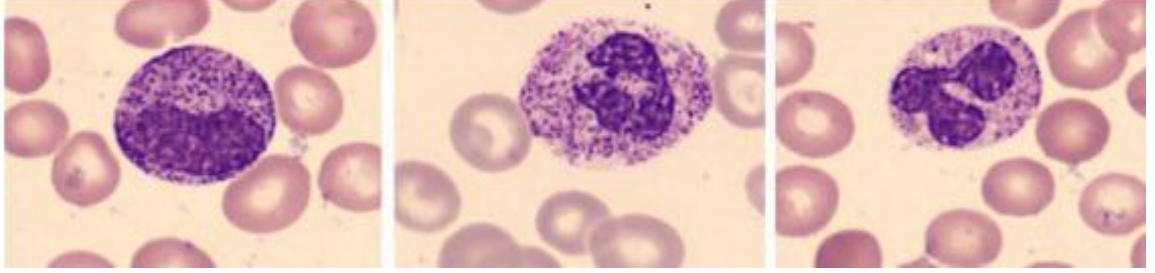
Lökositlerin %0,5-1'ini oluştururlar. Nükleusu da örtebilen bazofilik granüller tipiktir. Mast hücreleri bazofillerden biraz daha büyük, pek çok dokuda yayılmış olarak bulunan hücrelerdir. Mast hücreleri hafatlarca hatta aylarca yaşayabilirken bazofiller birkaç gün yaşayabilmektedir. Bazofillerde bulunan charcot leyden proteini ve major bazik protein mast hücrelerinde bulunmaz. Bu hücrelerin yapımı özellikle IL-3, IL-4, IL-10 tarafından indüklenir. Fagositoz yetenekleri yoktur. Görevleri uyarı ile granüler içerik salgırlarlar. Granüllerin içinde histamin, heparin, eozinofil kemotaktik faktör gibi alerjik reaksiyonlardan sorumlu yapılar bulunur. Ayrıca mast hücreleri sitokinler de sentezlemektedir (43).

2.4.3. Lenfositler

Vücuttaki total lenfosit sayısının %2 kadarını periferik kan lenfositleri oluşturur. Lenfositlerin büyük çoğunluğu lenfoid organlarda bulunur. Dolaşımdaki lökositlerin %20-30'u lenfositlerdir. Genel olarak viral enfeksiyonlarda (özellikle enfeksiyöz mononükleoz, sitomegalovirüs enfeksiyonu gibi), bazı bakteriyel enfeksiyonlarda (özellikle boğmaca, tüberküloz gibi), enfeksiyon hastalıklarının nekahat döneminde ve nötropeni ile gidiş gösteren durumlarda mutlak sayıları veya lökositler içindeki dağılım oranları artar. Fonksiyonlarına ve salgıladıkları ürünlere, antijenik özelliklerine göre T ve B lenfosit olarak iki gruba ayrılırlar (43).

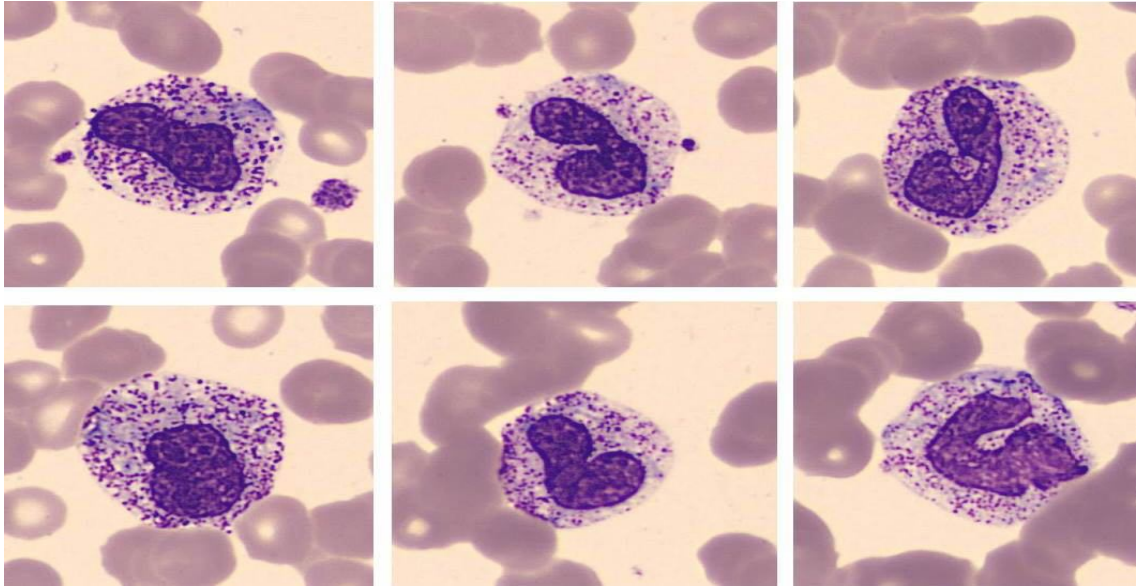
Lökosit sayısı normal erişkinde mm^3 'te 4.000 ile 12.000 arasında değişir. Lökosit sayısının normal değerlerin üst sınırını aşması lökositoz, altında kalması lökopeni olarak adlandırılır. Enfeksiyon durumunda, steroid, antiepileptik ilaç gibi ilaç kullanımlarında, ciddi fiziksel veya duygusal stres durumunda, kronik kemik iliği hastalıklarında, lösemilerde, yanık gibi doku hasarının olduğu durumlarda lökositoz görülebilir. İmmün sistemi baskılayan bazı hastalıklarda,

kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarında ve kemik iliğini tutan bazı hastalıklarda lökopeni oluşabilir. Bakteriyemi durumunda nötrofillerin hakimiyetinde bir lökositoz tablosu görülür. Nötrofillerde vakuolizasyon ve toksik granülasyon gibi dejeneratif değişiklikler görülür. Toksik granülasyonda nötrofillerin granülleri sayıca artmıştır ve daha koyu boyanırlar (şekil 6).



Şekil 6: Nötrofillerdeki toksik granülasyon (<http://kanbilim.com/p=291>)

Sepsis gibi ağır infeksiyonlarda toksik granülasyona vaküoller eşlik edebildiği gibi, döhle cisimleri de saptanabilir (şekil 7).



Şekil 7: Nötrofillerde döhle cisimcikleri (<http://kanbilim.com/p=291>)

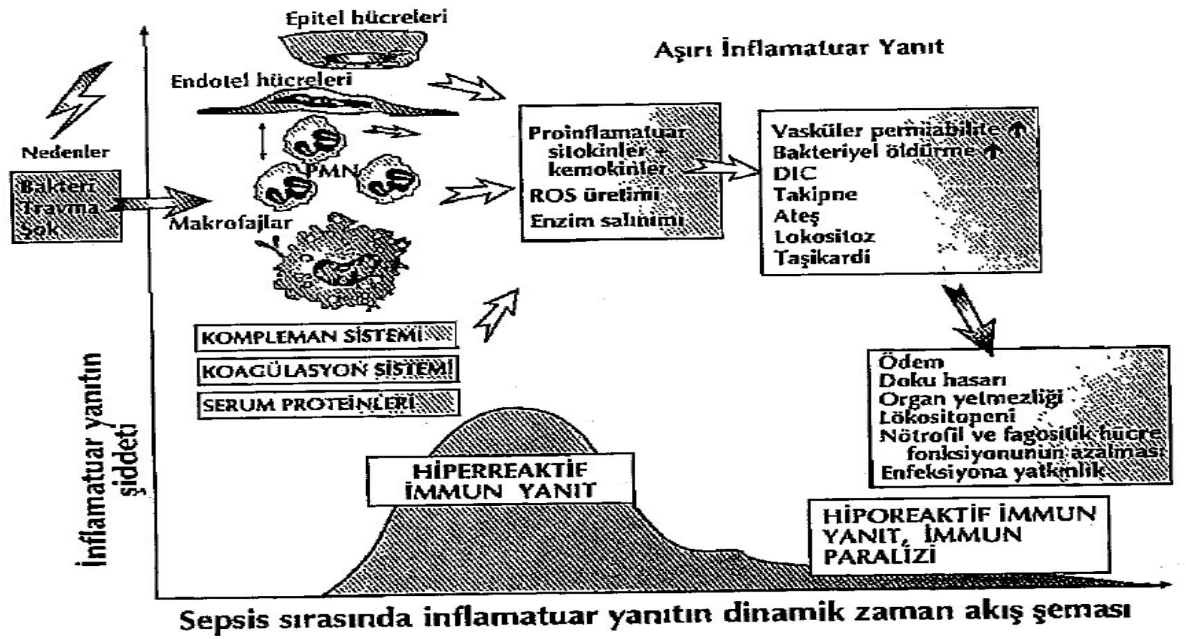
Nötrofillerdeki Döhle cisimleri, sitoplazmada hücrenin kenarına yakın yerleşen, soluk mavi-gri renkte boyanan küçük, yuvarlak, granülsüz yapılardır. Kökenleri ribozomdan zengin endoplazmik retikulum parçacıklarıdır. Başta sepsis olmak üzere, bakteri infeksiyonları, yanıklar ve yangı inflamasyonda görülür.

2.5. Sitokinler

Sitokinler 8-30 kilodalton molekül ağırlığına sahip küçük proteinlerdir. Hücre yüzeylerinde kendilerine özgü reseptörleri vardır. Bu proteinler birçok değişik hücrelerde özellikle makrofaj ve lenfositlerde üretilmekte ve hemen hemen tüm doku ve organ sistemleri üzerine etkili olmaktadır.

Sitokinler başlangıçta molekülün biyolojik etkisine göre isimlendirilmiştir. Örneğin lenfositleri aktive eden moleküllere “interlökinler” adı verilmiştir. Fakat daha sonra interlökinlerin lenfositleri aktive etmeleri dışında pek çok biyolojik etkilerinin olduğu anlaşılmıştır.

Bakteri hücre duvarında yer alan çeşitli antijenik yapı ve toksinler dolaşımdaki mononükleer fagositler, endotel hücreleri ve diğer hücrelerden bir çok güçlü mediyatörlerin salınımını başlatırlar. Sepsis patogeneğinde TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, interferon gama (IFN-gama) gibi proinflamatuvar sitokinler ile transforme edici büyüme faktör beta (TGF- β), IL-4, IL-6, IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinler temel rolü oynar. Sepsiste bu bileşiklerin dolaşımda yüksek seviyelere ulaştıkları bilinir. IL-1 ve TNF- α septik tabloda izlenen olayların başlamasından sorumludur. Bu proinflamatuvar sitokinler mikrovasküler hasar, kardiyak fonksiyonda bozulma, ateş veya hipotermi, lökositoz, laktat dehidrogenaz ve lipoproteinaz gibi bazı enzimler üzerine etkilerden ve bu enzimler aracılığıyla dokuların enerji kullanımındaki değişikliklerden sorumludur.



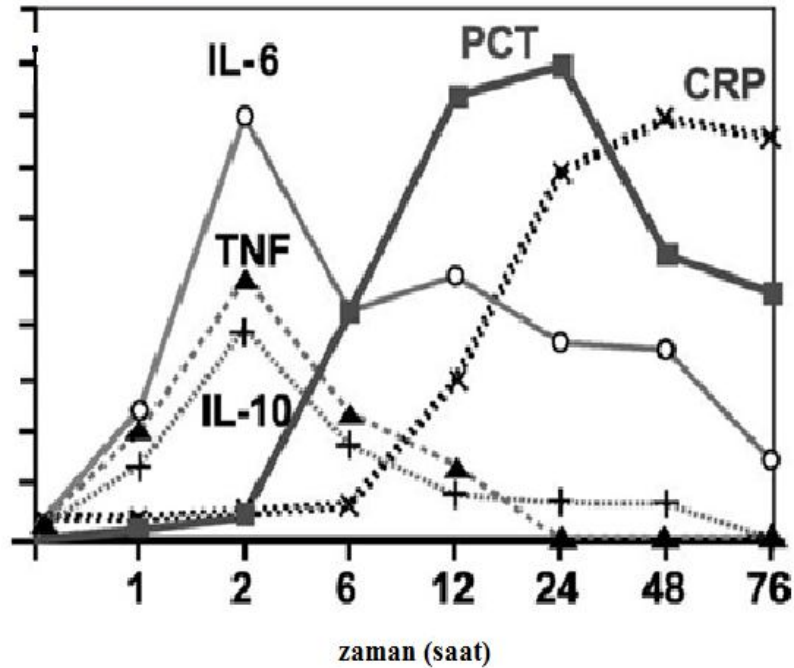
Şekil 8: Sepsiste hiperdinamik ve hipodinamik faz ilişkisi (44)

TNF ve IL-1 proinflamatuvar etki gösterirlerken bir yandan da diğer proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu indüklemektedirler. IL-8, nötrofil aktive edici protein-1, IL-9 ve makrofaj inflamatuvar protein nötrofil ve monosit için kemotaktik sitokinler olup TNF ve IL-1'den en fazla etkilenenler arasındadır. GM-CSF ve M-CSF primer olarak kemik iliği stimülanıdır, ayrıca nötrofil ve makrofajları aktive ederler ve TNF üretimini arttırlar.

IL-4 ve IL-6 primer olarak B hücre stimülanı olup TNF ve IL-1 üretimini inhibe etmekte ve bu nedenle de antiinflamatuvar grupta yer almaktadır. TGF- β bir immunosupresif sitokin olup aynı zamanda IL-1 ve TNF'nin potent bir inhibitörüdür. IL-10 lenfosit fonksiyonlarını baskılamakta ve IL-1 için gen ekspresyonunu azaltmaktadır.

Bu sitokinler ve onların çözünebilir reseptörleri pankreatit, travma, yanık, cerrahi, hatta kalp yetmezliği gibi enfeksiyon dışı tablolarda da yükselmektedir Ancak sepsiste CRP ve PCT'den daha erken yükselmeleri dikkatleri sitokinlere çekmiştir (Grafik-4). Ancak ölçümünün pahalılığı ve uzun zaman alması nedeniyle rutin tanıda kullanılmamaktadır.

plazma konsantrasyonu



Grafik 4: İnflamasyonu takiben parametrelerin yükselişi (41)

2.5.1. TNF alfa

TNF'nin biyolojik özellikleri ve sistemik etkileri büyük ölçüde IL-1'e benzemektedir. TNF- α ve β bu ailenin ilk üyeleridir. TNF- α çoğunlukla monosit/makrofajlardan salınan klasik formdur ve kaşektin olarak bilinir. TNF- β ise çoğunlukla T lenfositler ve doğal öldürücü hücrelerden salınmaktadır. Bu iki form moleküler açıdan birbirlerine çok benzemekte ve benzer biyolojik özellikler göstermektedir. TNF- α geni insanda 6. kromozomun kısa kolu üzerindedir ve TNF- α molekülü 157 aminoasit içerir. Gram (-) bakterilerden çıkan endotoksinler TNF- α 'nın sentezlenmesinde en kuvvetli uyarandır (39). Uyarı sonucu 30 dakika içinde TNF ekspresyonu başlar. 60-90 dakika arasında pik düzeye ulaşır. Uyarının devamlılığına göre salınımının devam ettiği bilinmektedir. Uyarı kesilirse TNF düzeyi 4 saat içinde sifıra düşer.

Sepsis ve şokta TNF düzeyinin hızla arttığı bilinmektedir. Ayrıca TNF düzeyi hipotansiyonun derecesiyle paralellik gösterdiği belirtilmiştir. Serumda yüksek düzeyde saptanması kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (39). Deneysel hayvanlarında oluşturulan septik şokun TNF'yi nötralize eden poliklonal antikorların verilmesi ile önlenbildiği de gösterilmiştir.

Septik şokta TNF, makrofaj ve endotel hücrelerinden IL-1 yapımını artırır. Bu iki sitokinin sinerjistik özelliği tetiği çeken ilk mekanizma olup etkilerini bir dizi mediyatörleri uyararak gösterirler. Bu mediyatörler arasında interferon-gama, IL-6, trombosit aktive edici faktör ve kompleman ilk sıraları almaktadır.

TNF'nin transkripsiyonu IL-4, IL-6, ve TGF- β ile baskılanmaktadır. Araşidonik asit metabolizmasında, lipooksijenaz yolunu bloke eden ajanlar TNF sentezini azaltmaktadırlar.

TNF, T lenfositlerde IL-2 reseptör tanımlanmasını artırır ve lenfokin üretimini uyarır. Ayrıca B lenfositlerin çoğalmasına neden olarak antikor üretimini arttırlar. Makrofaj, nötrofil ve eozinofil aktivasyonunu, nötrofil kemotaksisini arttırlar. Monosit ve makrofajlarda prostoglandin, IL-1, IL-6, IL-8 ve GM-CSF yapımını uyarır. TNF kemik iliğinde bazı öncül hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını baskılar. Endotelial prokoagülan aktiviteyi arttırarak intravasküler pıhtılaşma ve kapiller tromboza yol açar. Ateş ve inflamasyona cevapta önemli rol oynayan akut faz reaktanlarının sentezini artırır.

Kompleman C3 ve plazma bakır düzeyini arttırırken, plazma demir ve çinko düzeylerini ve sitokrom P-450 düzeyini azaltır.

Rekombinant TNF infüzyonu memelilerde şok ve doku hasarına yol açmaktadır. Bu değişiklikler akciğer ödemi, solunum yetmezliği, akut tübüler nekroz, yaygın hemorajik nekroz şeklinde gözlenir. Enfeksiyon hastalıklarının dışında travma, yanıklar, akut romatoid artrit atakları ve transplant rejeksiyonu olan hastalarda da TNF düzeyinin arttığı bildirilmektedir.

2.5.2. IL-1

IL-1 ilk kez 1940'lı yıllarda endojen pirojen olarak tanımlanmış, lenfositleri aktive edici bir faktör olarak rol oynaması bu maddeye "interlökin"1 adı verilmiştir. IL-1'in alfa ve beta olmak üzere iki şekli mevcuttur. IL-1 genleri 2. kromozom üzerindedir. IL-1 alfa 271 aminoasit IL-1 beta 269 aminoasit içerir. IL-1 makrofaj/monosit, polimorf nüveli lökosit, T ve B lenfositleri, doğal öldürücü hücreler, endotel hücresi, mikroglia, astrosit, keratin hücresi, fibroblast ve lösemik hücreler gibi pek çok hücreden sentezlenir.

IL-1 T ve B hücre aktivasyonunda rol oynamaktadır. Hem B hem T lenfositlerin üzerindeki etkileri IL-6 ile sinerjiktir. IL-1 B hücre gelişimi ve olgunlaşmasını sağlar, antikor yapımını artırır.

GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-3 ve diğer sitokinlerin üretimini arttırarak bunlarla sinerjizme girmekte ve hemapoezi arttırmaktadır. IL-1 invitro olarak öncü hücrelerin yaşam sürelerini arttırmaktadır. IL-1'in insanda trombosit üretimini direkt olarak stimüle ettiği gösterilmiştir IL-1 hepatositlerden fibrinojen, kompleman komponentleri ve çeşitli pıhtılaşma faktörlerinin salınımını arttırmaktadır.

Yüksek doz IL-1 vasküler rezistansta azalma yaparak hipotansiyon, miyokard fonksiyonunda azalma, pulmoner konjesyon ve nötrofilik infiltrasyonla birlikte doku nekrozu yaptığı saptanmıştır.

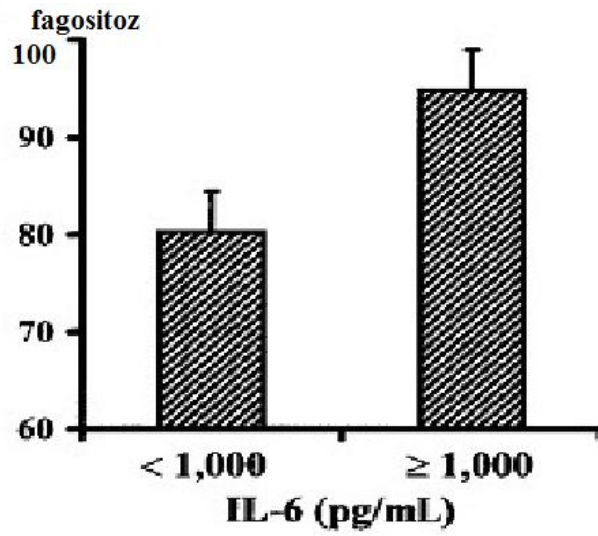
Uzun süreli IL-1 yüksekliğinin pankreasta insülin üreten beta hücrelerinde belirgin bir azalma meydana getirdiği belirtilmiştir. Bununla birlikte düşük dozda sistemik IL-1 uygulamasının hipoglisemiye yol açtığı bildirilmiştir.

2.5.3. IL-6

IL-6, 26 kD'lik 186 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir. IL-6 geni 7.

kromozomun kısa kolunda yer alır ve muhtemelen üç farklı aleli vardır. IL-6 monosit/makrofaj, T lenfositler, B lenfositler, fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreleri, mezangial hücreler, glial hücreler, kondrositler, osteoblastlar, düz kas hücreleri, mast hücreleri ve bazı tümör hücrelerinde yapılır.

IL-6 konağın savunmasında önemli rol oynayan bir sitokindir. B hücrelerinde terminal diferansiyasyon (immünglobulinlerin salınımı), çeşitli B hücreleri üzerine büyüme ve gelişmenin desteklenmesi (myeloma /plazmasitoma /hibridoma hücreleri), natural killer hücre aktivitesinin artmasını, T hücre proliferasyon, diferansiyasyonunu sağlar (şekil 6).



Şekil 9: IL-6 konsantrasyonlarında makrofajların fagosit özellikleri

Ayrıca hematopoietik kök hücrelerinin multipotansiyel koloni oluşturmasının desteklenmesini sağlar.

IL-6 karaciğerden akut faz proteinlerin sentezinin uyarılması ve birçok kronik otoimmün ve inflamatuvar hastalıkta hipergamaglobulinemi oluşmasından primer olarak sorumlu olabilir.

IL-6 sepsiste tanısal değerinin diğer klinik ve laboratuvar bulgulardan daha yüksek olduğu düşünülen bir parametredir (15). Sepsiste tedavi ile IL-6 seviyelerinin düştüğü ancak nozokomiyal bir enfeksiyon gibi sekonder bir komplikasyon varlığında tekrar yükseldiği saptanmıştır (15). Sepsis tanısında IL-6'nın spesivitesi %80, sensitivitesi %61dir

IL-6 inflamatuvar ve enfeksiyöz hallerde spesifik olmadan yükselen bir belirleyicidir. Normal hücreler ise uygun uyarı olmaksızın IL-6 üretimi yapamazlar. IL-6 yapımı çeşitli uyarılardan pozitif ve negatif yönde etkilenir. Lipopolisakkarit (LPS), monosit ve fibroblastlarda veya santral sinir sisteminde IL-6 üretimini uyarır. IFN gama makrofaj ve endotel hücrelerinde, IL-4 normal B hücrelerinde, keratinositler ve endotel hücrelerinde IL-6 yapımının güçlü bir uyarandır. Halbuki IL-4 monositler, fibroblastlar ve sinoviyositlerde IL-6 yapımını inhibe eder. TGF beta IL-6 yapımının güçlü bir uyarandır. TGF- β IL-6 yapımını insan monositlerinde azaltır, intestinal epitel hücrelerinde artırır. IL-6, endotoksin ile uyarılmış IL-1 ve TNF üretimini baskılar.

IL-6 inflamatuvar bir durum belirlenmesinde henüz CRP düzeyi yükselmeden önce, inflamasyonun ilk saatlerinde yardımcı olabilir.

2.5.4. IL-8

Birçok özelliği ile IL-6'ya benzemektedir. Lökositler ve fibroblastlar için kemotaktik aktivitesi olan sitokinlerdir. Doku yaralanması ve inflamasyonu olan yerler spesifik tipte hücrelerin göçünde rol oynarlar.

Enfeksiyona cevap olarak monosit, makrofaj ve endotel hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Nötrofilleri aktive ederler. IL-8 nötrofiller için en kemotaktik sitokindir. Ayrıca inflamasyon bölgesindeki neovaskülarizasyonda rolü olduğu bilinir. IL-8 seviyesi lipopolisakkaritler, IL-1 ve TNF tarafından indüklenir. IL-8'in sepsisi tanısı için spesifitesi %96, sensitivitesi %62'dir. CRP ile birlikte kullanıldığında sensitivitesi yüksektir.

2.5.5. IL-10

İnterlökin-10 insan immun yanıtında bulunan en önemli antiinflamatuvar sitokindir. Kromozom 1 üzerinde bir genden kodlanır. Primer olarak T lenfositleri, monositler, makrofajlar, B lenfositleri ve nötrofiller tarafından sentezlenen ve supressif bir sitokin olan IL-10 konakçının sepsiste organ yetmezliği ve ölümden korunmasında kritik bir rol oynar. Artmış IL-10 düzeyleri, makrofaj aktivasyonu ile şiddetli akut faz reaksiyonunu gösterir ve CRP ve neopterin düzeyleri ile paralellik gösterir. Bazı çalışmalarda sepsisten ölen hastalarda yaşayanlara oranla daha yüksek IL-10 düzeyleri bildirilmiştir (39).

IL-10 koruyucu aktivitesini IL-1 β , TNF- α , IL-8, interferon gama, IL-6 ve prostaglandin metabolitleri gibi inflamasyon mediatorlerini inhibe ederek gösterir. IL-10 immun cevabın önemli bir regulatorudur.

IL-10 birçok sistemik hastalıkta ve inflamatuvar durumlarda dolaşımda ölçülebilir. Otoimmün, malign, enfeksiyöz hastalıkları disregule ettiği düşünülen önemli bir sitokindir. Tümörlü hastalarda yüksek IL-10 seviyesi kötü prognozla ilişkilendirilmiştir ve hızlı tümör büyümesine neden olduğu düşünülmektedir. IL-10 B lenfositleri için büyüme ve differansiye edici, T lenfositleri için büyüme faktörü olarak da etki gösterir. T helper-1 hücrelerinden IL-2 ve IFN gamma yapımını, antijen spesifik T hücre aktivasyonunu bloke eder, ayrıca monosit ve makrofajlardan sitokin yapımını inhibe eder.

3. MATERYEL ve METOD

Bu çalışmada 01/06/2012 ile 20/02/2013 tarihleri arasında Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yoğun bakım ünitesi, dahiliye ve cerrahi servisinde yatan hastalardan alınan serum ve hemokültür örnekleri çalışılmıştır. Hemokültür örnekleri, üremeyi sinyalle saptayan Bactec 9120 (Becton-Dickinson, USA) ile takip edilmiştir. Aseptik koşullarda erişkin hastalardan her şişe için 5-10 ml kan alınmıştır. Alınan kanlar aerop ve anaerop kan kültürü şişelerine boşaltılmış ve Bactec 9120 hemokültür cihazına yerleştirilmiştir. Pozitif sinyal veren örneklerin Gram preparatları değerlendirilmiş, kanlı agar ve MacConkey agara ekimleri yapılmıştır. Kanlı agar ve EMB agar 37⁰C'de aerop koşullarda inkübe edilmiş. Yirmi dört saat sonra üreyen mikroorganizmalar API (biomariox,France) bakteri identifikasyon sistemi ile tanımlanmıştır. Mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları, Clinical and Laboratory Standards (CLSI) kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. Yedi günlük inkübasyonun ardından üremesi olmayan hemokültür örnekleri 'yedi günlük inkübasyonun sonunda üreme olmadı' şeklinde rapor edilmiştir.

Kan kültürleri alınan hastalardan eş zamanlı CRP ve PCT çalışılmak üzere jelli tüplere kan alınmıştır. Alınan kanlar 3000G devirde 10 dakika santrifüj edilmiştir. PCT elektrokemiluminesans (ECLIA) yöntemi ile cobas e 411 cihazında

çalışılmıştır. CRP turbidimetrik immunoassay (PETIA) yöntemi ile dimension RXL max cihazında çalışılmıştır. Hastalardan eş zamanlı EDTA 'lı tüpe hemogram çalışılmak üzere kan alınmıştır. Hemogram elektro impedeans yöntemi ile sysmex XT-2000i cihazında çalışılmıştır.

Diğer inflamasyon markırlarından IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF- α çalışma bütçesi yeterli olmadığı için çalışılmamıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada yoğun bakım ünitesi, dahiliye servisi ve cerrahi servisinden toplam 338 hastadan gelen 581 kan kültürü değerlendirilmiştir. Yoğun bakım ünitesindeki 51 hastadan 91 (%15.662) şişe, cerrahi servisindeki 32 hastadan 59 (%10.154) şişe, dahiliye servisindeki 255 hastadan 431 kan kültürü şişesi(%74.182) gelmiştir (Tablo 5). Çalışmaya pediatrik yaş grubu dahil edilmemiştir.

Tablo 5: Kliniklere göre örnek sayısı

	Hasta sayısı	Şişe sayısı
Cerrahi bilimler	32	59
Dahili bilimler	255	431
Yoğun bakım	51	91
Total	338	581

Yoğun bakım ünitesinden gelen 91 şişeden 29'unda (%4.991), cerrahi servisinden gelen 59 şişeden 4'ünde (%0.688), dahiliye servisinden gelen 431 şişeden 42'sinde (%7.22) üreme saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6: Kliniklere göre üreme sayıları (şişe sayısı)

	Üreme (-)	Üreme (+)	Total
Cerrahi bilimler	55	4	59
Dahili bilimler	404	42	431
Yoğun bakım	62	29	91
Total	521	75	581

338 hastadan 50 (%14.79)'sinde üreme saptanmıştır. Yoğun bakım ünitesinden toplam 51 hastadan (%15,088) 19'unda (%5.621), cerrahi servisinden toplam 32 hastadan (%9.467) 4'ünde (%1.183), dahiliye servisinden 255 hastadan (%75.443) 27'sinde (%7.988) üreme saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7: Kliniklere göre üreme sayıları (hasta sayısı)

	Üreme (-)	Üreme (+)	Total
Cerrahi bilimler	28	4	32
Dahili bilimler	228	27	255
Yoğun bakım	32	19	51
Total	288	50	338

Kan kültürü üremesi olan hastada etken kontaminasyon ayrımı, hastadaki sepsis kliniği, gönderilen kan kültürü şişelerinin kaçında üreme olduğu, üreme süresi ve üreyen mikroorganizma türüne göre yorumlanarak yapılmıştır. Sepsis kliniği olan hastada birden fazla sayıdaki şişede üreme olması, üremenin kan kültürü cihazına konulduktan sonra ilk 48 saat içinde olması ve etken olabilecek mikroorganizmanın üremesi anlamlı kabul edilmiştir. Ayrıca hastada kan kültürü üremesine neden olabilecek bir odak saptanması kan kültürünün etken olması olasılığını güçlendirdi. Bu kriterlere göre 338 hastadan 26 (%7.69)'sının üremesi kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. (Tablo 8).

Tablo 8: Kontaminant ve etken olarak değerlendirilen hastaların kliniklere göre dağılımı

	Kontaminasyon	Etken üreme
Cerrahi bilimler	3	1
Dahili bilimler	12	15
Yoğun bakım	11	8
Total	26	24

Çalışmamızda hastalardan izole edilen etkenler değerlendirildiğinde 10 hastadan *E.coli*, 4 hastadan *Enterococcus spp.*, bir hastadan hem *Enterococcus spp.*, hem *Acinetobacter baumannii complex*, 2 hastadan *Acinetobacter baumannii complex*, bir hastadan *Klebsiella pnömoniae*, 2 hastadan *Pseudomonas spp.*, bir hastadan A

grubu β hemolitik streptokok, bir hastadan metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, bir hastadan metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok, bir hastadan metisiline hassas koagülaz negatif stafilokok üretildi (Tablo 9).

Tablo 9: Etken mikroorganizmaların dağılımı

Etken mikroorganizmalar	hasta sayısı
<i>E.coli</i>	10
<i>Klebsiella pnömoniae</i>	1
<i>Enterococcus spp.</i>	4
<i>Pseudomonas spp.</i>	2
<i>Acinetobacter baumannii complex</i>	2
A grubu β hemolitik streptokoklar	1
MRSA	1
MRKNS	1
MSKNS	1
<i>Enterococcus spp. ve Acinetobacter baumannii complex</i>	1

Çalışmamızda kan kültüründen üretilen kontaminant mikroorganizmalara bakıldığında 11 hastada metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok, 10 hastada metisiline hassas koagülaz negatif stafilokok, 2 hastada *Streptococcus viridans*, bir hastada *Pseudomonas spp.*, bir hastada hem Coryneform çomak hem metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok, bir hastadan da hem metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok, hem metisiline hassas koagülaz negatif stafilokok üretildi (Tablo 10).

Tablo 10: Kontaminant mikroorganizmaların dağılımı

Kontaminant mikroorganizmalar	hasta sayısı
MRKNS	11
MSKNS	10
<i>Pseudomonas spp.</i>	1
<i>Streptococcus viridans</i>	2
MRKNS ve MSKNS	1
MRKNS ve Coryneform çomak	1

Kan kültürü gönderilen hastalardan eş zamanlı CRP, PCT ve hemogram çalışılmak üzere kan örnekleri alınmıştır.

Üremesi anlamlı kabul edilen 24 hastanın 21'inin PCT değerleri yüksek saptandı. PCT'nin 2 ng/ml ve üzeri eşik değerleri için sepsis tanısında duyarlılığı %87.5, özgüllüğü %50, pozitif prediktif değeri %61.76, negatif prediktif değeri %81.25 olarak hesaplanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11: PCT'nin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri

PCT	Etken	Kontaminasyon	Sensitivite(%)	Spesifite(%)	PPD(%)	NPD(%)
>2	21	13	87.5	50	61.76	81.25
<2	3	13				

Üremesi anlamlı kabul edilen 24 hastanın birinde CRP yüksekliği saptandı. CRP'nin 10 mg/dl ve üzeri eşik değerleri için sepsis tanısında duyarlılığı %4.17, özgüllüğü %96.15, pozitif prediktif değeri %50, negatif prediktif değeri %52.08 olarak hesaplanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12: CRP'nin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri

CRP	Etken	Kontaminasyon	Sensitivite(%)	Spesifite(%)	PPD(%)	NPD(%)
>10	1	1	4.17	96.15	50	52.08
<10	23	25				

Üremesi anlamlı kabul edilen 24 hastanın 8'inin lökosit sayısı normal sınırlar içerisindedir. Lökosit sayısının sepsis tanısında duyarlılığı %50, özgüllüğü %26.92, pozitif prediktif değeri %38.71, negatif prediktif değeri %36.84 olarak hesaplanmıştır (Tablo 12).

Tablo 13: Lökosit sayısının sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri

WBC	Etken	Kontaminasyon	Sensitivite(%)	Spesifite(%)	PPD(%)	NPD(%)
<4.000 Veya >12.000	12	19	50	26.92	38.71	36.84
4.000- 12.000	12	7				

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kan dolaşımı enfeksiyonları tüm sistem ve organları etkileyen, hayatı tehdit eden enfeksiyonlardır. Bakteriyemi ve sepsise bağlı mortalite oranları birçok merkezde %12-80 arasında değişmekte olup yapılan bir çalışmada %35 bulunmuştur (42). Erken tanı ve tedavi hayati öneme sahiptir Bir merkezde üreme oranı %20'nin altında olduğunda yanlış endikasyonla kan kültürü alındığını göstermektedir. Çalışmamızda 338 hastadan gelen kan kültürlerinin 50 (%14.79)'sinde üreme saptanmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda üreme oranları Adalati ve ark. %20.5 (48), Sevim ve ark. %23 (49), Tuncer ve ark. %20.7 (50), Saniç ve ark. %35 (51) olarak bildirmiştir.

Deri antisepsisi uygun olarak yapılmadığında ve özellikle tek kan kültürü şişesine örnek alındığında kontaminant bakteriler üremekte ve bu üremeler için etken-kontaminasyon ayrımı zorlaşmaktadır (1). Bir merkezde kan kültürü kontaminasyon oranının %3'ten yüksek olması yöntemle ilgili bir sorunun varlığına işaret etmektedir. Bizim çalışmamızda bu oran %7.69 olarak saptandı. Yapılan çeşitli çalışmalarda kontaminasyon oranları Köseoğlu ve ark. %4.8 (46), Özyurt ve ark. %3.3 (47), Adalati ve ark. %1.3 (48), Sevim ve ark. %10.5 (49), Saniç ve ark. %2.3 (51) olarak bildirmiştir.

İncelenen 338 hastaya ait kan kültürlerinin 24'ünde etken bakteri üretildi. Etkenlere göre dağılım sırasıyla 10 hastada *E.coli*, bir hastada *Klebsiella pnömoniae*, 4 hastada *Enterococcus spp.*, bir hastada hem *Enterococcus spp.* hem *Acinetobacter baumannii complex*, 2 hastada *Pseudomonas spp.*, 2 hastada *Acinetobacter baumannii complex*, bir hastada A grubu β hemolitik streptokok, 1 hastada metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, bir hastada metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok, bir hastada metisiline hassas koagülaz negatif stafilokok üretildi. Kontaminant mikroorganizmaların dağılımı ise sırasıyla metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok, metisiline hassas koagülaz negatif stafilokok, *Streptococcus viridans*, *Pseudomonas spp.*, Coryneform çomak şeklindeydi. Yurtdışında yapılan benzer çalışmalarda Gram pozitif etken izolasyon oranı %28.3-62.6, Gram negatif etken izolasyon oranı ise %37.4-71.7

olarak bildirilmiştir. Yaptıkları çalışmada Sevim ve ark. Gram pozitif, Gram negatif bakterin üreme oranlarını sırasıyla % 54, % 41 olarak bildirilmiştir. Adalati ve ark. MRSA %24, Gram negatif çomak %21.5, MSSA %19.1, KNS %10.1, enterokok %6.9 olarak saptamışlardır. Saniç ve ark. üreme oranlarını %51.8 Gram pozitif kok, %36.3 Gram negatif çomak, %0.3 Gram negatif kok, %0.4 anaerob basil, %7.9 Candida spp olarak bildirmişlerdir (51). Demirdağ ve ark. 40 sepsisli hastada yaptıkları çalışmada hastaların %47'sinde Gram negatif bakteriler, %22'sinde Gram pozitif bakteriler ve %10'unda mantarlar etken olarak bulunmuştur (52).

Kan dolaşımı enfeksiyonları sırasında sistemik inflamatuvar belirteçler yükselirler. Kan kültürleri değerlendirilirken etken-kontaminant ayırımının yapılmasında sistemik mediyatörlerin yüksekliği bize yol gösterebilir. Literatürde kritik hastalardaki sepsis tanısında inflamasyon belirteçleri ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğunda, PCT değeri üstüne odaklanılmıştır (31). Whang ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, SIRS hastalarında enfeksiyonu değerlendirmek için PCT'nin ulaştığı en yüksek değerlerin önemi vurgulanmıştır. Aynı çalışmada, PCT'nin iyi bir inflamasyon göstergesi olduğu ve prognozu gösterme bakımından da oldukça etkin olduğu sonucuna varılmıştır(32). PCT'nin 2 ng/ml ve üzeri eşik değerleri için sepsis tanısında duyarlılığı %87.5, özgüllüğü %50, pozitif prediktif değeri %61.76, negatif prediktif değeri %81.25 olarak hesaplanmıştır. Gholamali Ghorbani'nin 2009 yılında 100 hastada yaptıkları çalışmada PCT'nin sepsis tanısında duyarlılığını %85, özgüllüğünü %91 olarak saptamıştır. Aynı çalışmada PCT düzeyinin mental disfonksiyon, septik şok ve kan kültürü pozitifliği ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Brunkhorst ve ark. çalışmalarında PCT'nin 2 ng/ml ve üzeri eşik değerleri için, sepsis ve septik şok tanısında duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %86 olarak bildirilmiştir (53).

Bossink ve ark. sepsisli hastalarda yaptıkları bir çalışmada daha sonrasında kan kültür pozitifliği saptanan olgularda prokalsitoninin ateş ve lökositozdan daha iyi bir tanısal gösterge olduğunu bildirmişlerdir (33).

CRP'den daha önce artması ve yarılanma ömrünün CRP'ye göre kısa olması sonucu daha dinamik bir seyir gözlenmesi nedeniyle prokalsitoninin CRP'den daha iyi bir gösterge olduğu ileri sürülmektedir (34, 35).

CRP enfeksiyöz hastalıkların tanı ve izleminde en sık kullanılan akut faz reaktanıdır. Ancak CRP yüksekliği spesifik bir bulgu değildir. Du ve arkadaşlarının, SIRS'lı hastalarda enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz etiyojijiyi saptamada belirteçleri karşılaştırdıkları çalışmalarında CRP, SIRS bulguları olan tüm hastalarda artmıştır. Fakat enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz kökeni belirlemede hasta grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (40).

Çalışmamızda CRP'nin 10 mg/dl ve üzeri eşik değerleri için sepsis tanısında duyarlılığı %4.17, özgüllüğü %96.15, pozitif prediktif değeri %50, negatif prediktif değeri %52.08 olarak hesaplanmıştır Gholamali Ghorbani'nin yaptığı çalışmada CRP 'nin sepsis tanısı koydurmada duyarlılığını %58 özgüllüğünü %58 olarak saptamıştır.

Bakteriyeminin yorumlanmasında, total lökosit sayısının değerli olduğuna dair literatürde çok az kanıt mevcuttur. Yapılan çalışmalarda da bakteriyeminin erken döneminde özellikle ilk 24 saat içerisinde seri total lökosit sayısı monitörizasyonunun daha yararlı olduğu belirtilmektedir (36, 37, 38). Du ve arkadaşları 51 yoğun bakım hastasında yaptıkları çalışmalarında, SIRS'ın nedenini belirlemede lökosit sayısının yol gösterici olmadığını belirlemiştir (40). Oberhoffer ve arkadaşları da yoğun bakımda izlenen 175 hastayı kapsayan çalışmalarında, lökosit sayısı ölçümünün sepsis tanısı koymak için duyarlılığını düşük bulmuştur(41). Çalışmamızda lökositoz ve lökopeninin gerçek bakteriyemi tanısı koydurmadaki duyarlılığı %50, özgüllüğü %26,92, pozitif prediktif değeri %38.71, negatif prediktif değeri %36.84 olarak saptandı.

Sonuç olarak, bakteriyemiyi değerlendirmede PCT testinin duyarlılığı CRP ve lökosit sayılarına göre daha yüksek bulunmuştur. CRP ve lökosit düzeylerinin inflamasyona cevap olarak artan nonspesifik belirteçler olması duyarlılıklarının düşük olmasına neden olmuştur. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarında kan kültürlerindeki üremeler yorumlanırken, üreme saptanan şişe sayısı, üreme süresi, üreyen mikroorganizmanın türü gibi parametrelerin yanısıra PCT düzeyi de kriter olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

6. KAYNAKLAR

- 1.A. Balıkçı, Z Belaş, A Eren Topkaya. Kan Kültürü Pozitifliği: Etken ya da Kontaminasyon mu? Mikrobiyol Bul 2013; 4(1): 135-140
2. Resistance patterns among selective Gram-negative bacilli from an intensive care unit in Trinidad, West Indies Saudi Med. J.2004 Apr;25(4):478- 483.
3. Vergidis PI, Falagas ME. New antibiotic agents for bloodstream infections Int J Antimicrob Agents 2008 Aug 22.
4. Babay HA, Twum-Danso K, Kambal Am, Al-Otaibi F. Bloodstream infections in pediatric patients. Saudi Med J 2005 Oct;26(10):1555- 1561.
5. Sümerkan B:Nazokomiyal sepsis: Etyoloji ve Mikrobiyolojik tanısı, Hastane Enfeksiyon Derg 1998;2(4):182–187
6. Do-anay M.Nazokomiyal sepsis:önemi ve tanımlar.Hastane infeksi Derg 1998;2:179-81
7. Parrillo JE Pathogenetic mechanisms of septic shock.N Engl J Med 1993;328:1472-1472
8. Roberts FJ, Geere IW, Coldman A. A three-year study of positive blood cultures, with emphasis on prognosis. Rev. Infect Dis 1991;13: 34- 46
10. Bates DW, Goldman L. and Lee TH. Contaminant blood cultures and resource utilization. The true consequences of false-positive results. JAMA 1991;265:365– 369
11. Richter SS. Strategies for minimizing the impact of blood culture contaminants. Clinical Microbiology Newsletter 2002;24;49–53.
12. Reiner LG ,Wilson MI.,Weinstein MP.Update on detection of bacteremia andfungemia.Clin Microbiol Rev 1997;10:444-65
13. Brown EJ,et al.The role of antibody and complement in the reticuloendotelial clearance of pneumococci from the bloodstream.Rev infect Dis 1983;5(Suppl4):S797-S805
14. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiyology.sxth edition.2066;97-110
15. Fehmi Tabak, iç hastalıkları acilleri sempozyum dizisi no:29, mart 2002, s:333-360
16. Mandell,Douglas,and Bennett's.Principles and Practice of infectious

Diseases.Sixth Edition;2005 (906-22)

17. PCT literatur rewiev: New Findings Relating to Synthesis, Biochemistry and Function of Procalcitonin in Infection and Sepsis Diagnosis

18. Beat Müllera, Kenneth L. Beckerb Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis Swiss ed Wkly 2 0 0 1 ; 131 : 5 9 5 – 6 0

19. Yrd.Doç.Dr.Ö. Günal, Yrd. Doç. Dr. Ş. Barut Sepsis ve prokalsitonin Cumhuriyet Tıp Derg 2009; 31: 502-512

20. Benjamin M P Tang , Guy D Eslick, Jonathan C Craig,Jonathan C Craig, Anthony S McLean Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis Lancet Infect Dis 2007; 7:210-17

21. Gholamali Ghorbani Procalcitonin role in differential diagnosisof infection stages and non infection inflammation Pakistan journal of Biological sciences 12 (4): 393 -396, 2009

22. Canan Balcı, Hülya Sungurtekin, Ercan Gürses, Ugvur Sungurtekin and Bünyamin Kaptanoglu Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unitCritical Care 2003, 7:85-90 (DOI 10.1186/cc1843)

23. Liliana Simon,1 France Gauvin, 2 Devendra K. Amre,2 Patrick Saint-Louis,3 and Jacques Lacroix2Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysisClinical Infectious Diseases 2004; 39:206–17

24. Christophe Clec'h, MD; Françoise Ferriere, MD; Philippe Karoubi, MD; Jean P. Fosse, MD; Michel Cupa, MD; Philippe Hoang, MD; Yves Cohen, MDDiagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shockCrit Care Med 2004 Vol. 32, No. 5

25. Chien-Chang Lee, Shey-Ying Chen, Chu-Lin Tsai, Shwu-Chong Wu,k Wen-Chu Chiang, Jiun-Ling Wang, Hsin-Yun Sun, Shyr-Chyr Chen, Wen-Jone Chen, and Po-Ren Hsueh Prognostic Value Of Mortalty In Emergency Department Sepsis Score, Procalsitonin, And C-Reactive Protein In Patients With Sepsis at Emergency Department Shocks, Vol. 29, No. 3, pp. 322Y327, 2008

26. Mahmut Ay, Mehmet Gürbilek, Hüsamettin Vatansever, Akut faz proteinleri,genel tıp dergisi 1998;8(3):125-32

27. Steven Black, Irving Kushner, and David Samols C-reactive Protein The Journal Of Biological Chemistry Vol. 279, No. 47, Issue of November 19, pp. 48487–48490, 2004
28. Torrado da Silva, Pragal, C-reactive protein: a valuable marker of sepsis Intensive Care Med (2002) 28:235–243
29. Özlem TUNGER Sepsisin Tanı ve izlenimde Prokalsitonin, CRP ve Diğer Göstergeler klinik 2007 XIII. Türk klinik mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları kongresi
30. Emre Alhan Sepsis'te Tanı ve Klinik Çocuk Enf Derg 2007; 1: Özel Sayı 1; 66-72
31. Meng F., Su L., Tang Y., Wen Q., Liu Y., Liu Z. Serum procalcitonin at the time of admission to the ICU as a predictor of short-term mortality. Clinical Biochemistry 42 (2009)1025-1031
32. Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nylan ES, Snider RH, Simon GL, Goldberg RL, Becker KL: Serum calcitonin precursorsing sepsis and systemic inflammation. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(9):3296-3301
33. Bossink AWJ, Groneveld ABJ, Thijs LG. Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever: Plasma procalcitonin, neutrophilic elastase-a1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables. Clin Infect Dis 1999; 29: 398-407.
34. Ugarte H, Silva E, Mercan D, et al. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. Crit Care Med 1999; 27: 498- 504
35. Muller B, Becker KL, Schachinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. Crit Care Med 2000; 28: 977-83.
36. Polin RA, Paraviccini E, Regan JA, Taeusch HW. Bacterial sepsis and meningitis. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). Avery's diseases of the newborn (8th ed) Philadelphia: Elsevier Inc., 2005: 551-57.
37. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, et al. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. Clin Chem 2004; 50: 279-287.

38. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds): Krugman's Infectious Diseases of Children (11th ed) Philadelphia: Mosby, 2004: 545-561.
39. Salih Cesur, Hasan Irmak, Zeynep Eras, Handan Yaşar, Ali Şengül, Uğur Dilmen, Ali Pekcan Demiröz, Zeynep Bıyıklı, Rahşan Ilıkcı, Sepsisli yeni doğanlarda serum TNF alfa, IL-10, leptin ve CRP düzeylerinin prognostik değeri Mikrobiyol Bul 2009; 43: 607-612
40. Du B, Pan J, Chen D, Li Y. Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin. Chin Med J 2003; 116:538-42.
41. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bogel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. Crit Care Med 1999; 27:1814-8.
42. Pittet D, Tarara D, Wenzel Rp. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA 1994;271:1598- 1601
43. Kaya Kılıçturgay, İmmunoloji 2003; 15-24
44. A. Tefvik Cengiz, Aykut Mısırlıgil, Murat Aydın, Mikrobiyoloji, 2004, 737-745
45. Pedro povoa, C-reaktif protein: a valuable marker of sepsis, İntensive Care Med (2002) 28:235-243
46. Köseoğlu Ö, Öztoklu İ, Tezcan S., Haşcelik G., Günalp A: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kan kültürlerinin Mikrobiyolojik ve klinik değerlendirilmesi: Tanımlayıcı/ Metodolojik bir çalışma. İnfeksi Derg
47. Özyurt M., Albay A., Yldran 5., Başustaoğlu A., Gün H: BACT/ALERT kan kültür sistemi ile iki yıllık dönemde alınan sonuçlar: retrospektif bir çalışma İnfeksi Derg 12,323(1998)
48. R. Adalati, N Yılmaz Döşoğlu, G Dönmezdemir , Haydarpafla Numune E. itim ve Araştırma Hastanesinde Kan Kültürlerinin BacT/ALERT Sistemi ile Retrospektif Olarak Araştırılması Türk Mikrobiyol Cem Derg (2003) 33:219-224

49. S. Sevim, Ş. Öztürk, A. Coşguner, O. Özgenç, M. Avcı BACTEC Kan Kültür Sisteminde İzole edilen Mikroorganizmaların Değerlendirilmesi, *İnfeksiyon Dergisi* 2007; 21 (3): 135-140
50. Tuncer D, Gultekin M, Ongut G, fiekercio.lu AO, Er D, Erkilic M, Colak D: BACT/ALERT otomatize kan kültürü sistemi ile alınan sonuçların değerlendirilmesi. *İnfeks Derg* 10:351 (1996).
51. Saniç A, Günaydın M, Özdemir Ş, Altıntop L, İşlek İ: Kan kültürlerinin hızlı tanı sisteminin etkinliğinin araştırılması. *Klimik derg* 8: 135(1995)
52. Demirdağ K, Ozden M, Godekmerdan A, Cihangiroğlu M, Kalkan A. Sepsis olgularında prokalsitonin, TNF- α ve C-reaktif protein düzeylerinin değerlendirilmesi. *Klimik Derg.* 2003; 16(1): 21-4.
53. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2000; 26(Suppl. 2): S148-52.